

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Psiquiatría  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Psiquiatría  
Enero 2017



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.118.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

## HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Rafael Tomas Vides Irving

Carné Universitario No.: 201390002

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Psiquiatría**, el trabajo de TESIS **PREVALENCIA DE LEUCOPENIA Y CAMBIOS METABÓLICOS EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA**

Que fue asesorado: Dr. Emilio Quinto

Y revisado por: Dr. Federico Antillón

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 22 de noviembre de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, mayo de 2016

Dr. Edgar Rolando Vásquez Trujillo  
Coordinador Específico  
Postgrado de Psiquiatría  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Hospital Nacional de Salud Mental  
Presente

Estimado Doctor:

Por medio de la presente hago constar que he asesorado el contenido y diseño del informe final del trabajo de investigación "PREVALENCIA DE LEUCOPENIA Y CAMBIOS METABÓLICOS EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA: Estudio transversal realizado en consulta externa de Hospital Nacional de Salud Mental de Guatemala". El cual se realizó por el Dr. Rafael Tomas Vides Irving, médico residente del Postgrado de Psiquiatría del mismo hospital, identificado con No. de carné 201390002. La investigación cumple con los requisitos de mi asesoría para optar al grado de maestría de dicha especialidad.

Agradeciendo su atención a la presente,

Muy atentamente,



Dr. Emilio Quinto  
Médico Psiquiatra  
Asesor

Dr. Emilio Quinto B.  
CATEDRÁTICO  
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c.: archivo

Guatemala, mayo de 2016

Dr. Edgar Rolando Vásquez Trujillo  
Coordinador Específico  
Postgrado de Psiquiatría  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Hospital Nacional de Salud Mental  
Presente

Estimado Doctor:

Por medio de la presente hago constar que he revisado el contenido y diseño del informe final del trabajo de investigación "PREVALENCIA DE LEUCOPENIA Y CAMBIOS METABÓLICOS EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA: Estudio transversal realizado en consulta externa de Hospital Nacional de Salud Mental de Guatemala". El cual se realizó por el Dr. Rafael Tomas Vides Irving, médico residente del Postgrado de Psiquiatría del mismo hospital, identificado con No. de carné 201390002. La investigación cumple con los requisitos de mi revisión para optar al grado de maestría de dicha especialidad.

Agradeciendo su atención a la presente,

Muy atentamente,

Dr. Federico Antillón  
Hemato-oncólogo Pediatra  
Revisor

*Dr. Federico G. Antillón M.*  
MÉDICO Y CIRUJANO  
Carné No. 8237

c.c.: archivo

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, **Lillian Irving** y **Rafael F. Vides**, quienes han sido una inspiración a nivel personal, profesional y espiritual. Sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

Al **Dr. Emilio Quinto**, un excelente maestro, quien aportó a la realización de este trabajo de investigación su gran conocimiento, mostrando la calidad de profesional que la fama que le precede testifica.

Al **Dr. Federico Antillón**, quién fue una pieza invaluable para la realización de este trabajo de investigación.

Al **Postgrado de Psiquiatría del Hospital Nacional de Salud Mental** y mis **maestros** por mi formación como preparación y a mis compañeros **residentes** quienes me acompañaron en el proceso.

## ÍNDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Clozapina	
2.1.1 Química	3
2.1.2 Acción Farmacológica	4
2.1.2.1 Farmacocinética	4
2.1.2.2 Farmacodinamia	5
2.1.3 Efectividad encontrada en estudios clínicos e indicaciones	5
2.1.3.1 Esquizofrenia aguda	5
2.1.3.2 Disquinesia tardía severa	6
2.1.3.3 Paciente hostil y agresivo	7
2.1.3.4 Paciente en riesgo de suicidio	7
2.1.3.5 Esquizofrenia y abuso de sustancias	7
2.1.3.6 Manía resistente a tratamiento	7
2.1.3.7 Depresión psicótica severa	8
2.1.3.8 Enfermedades neurológicas	8
2.1.3.9 Síndrome de polidipsia-hiponatremia	8
2.1.3.10 Resistencia a tratamiento en otros desórdenes	8
2.1.4 Efectos sobre órganos y sistemas específicos	9
2.1.4.1 Efectos sobre termorregulación	9
2.1.4.2 Cardiovascular	9
2.1.4.3 Hematológico	11
2.1.4.4 Neurológico	11
2.1.4.5 Endocrino y metabólico	13
2.1.4.6 Gastrointestinal	13
2.1.4.7 Urogenital	14
2.1.4.8 Embarazo y lactancia	14
2.1.5 Interacciones medicamentosas	14
2.1.6 Dosis, administración, discontinuación y duración del tratamiento	15
2.2 Discrasias sanguíneas inducidas por fármacos	15
2.2.1 Definiciones	16
2.2.2 Agranulocitosis	16
2.2.3 Pronóstico	18
2.2.4 Fármacos psicotrópicos y anticonvulsivantes	18
2.2.4.1 Clozapina	18
2.2.4.2 Olanzapina	19
2.2.5 Patogénesis	19
2.2.5.1 Destrucción celular mediada inmunológicamente	19
2.2.5.2 Toxicidad directa e indirecta	20
2.2.6 Presentación clínica	20
2.2.7 Prevención y tamizaje	21
2.2.8 Tratamiento	22
2.2.8.1 Interrupción de agente ofensivo	22
2.2.8.2 Tratamiento de infecciones asociadas	22
2.2.8.3 Factores de estimulación de colonias de granulocitos	23

2.3 Síndrome Metabólico o Síndrome X	23
2.3.1 Definición	24
2.3.1.1 Programa nacional de educación en colesterol / ATPIII 2001	24
2.3.1.2 Federación internacional de la diabetes	25
2.3.1.3 Comparación de criterios al definir las poblaciones	26
2.3.1.4 Otros marcadores potenciales	27
2.3.2 Prevalencia y factores de riesgo	27
2.3.2.1 Otros factores	28
2.3.3 Implicaciones clínicas	29
2.3.3.1 Identificación de pacientes en riesgo metabólico alto	29
2.3.3.2 Riesgo de diabetes tipo 2	30
2.3.3.3 Riesgo de enfermedad cardiovascular	30
2.3.3.4 Otras asociaciones	32
2.3.4 Tratamiento	33
2.3.4.1 Modificación de estilo de vida	33
2.3.4.2 Dieta	34
2.3.4.3 Ejercicio	34
2.3.4.4 Prevención de diabetes mellitus 2	35
2.3.4.5 Agentes hipoglicemiantes orales	36
2.3.4.6 Reducción de riesgo cardiovascular	37
2.3.4.7 Disminución en los lípidos	37
2.3.4.8 Tratamiento antihipertensivo	37
2.3.5 Una mirada crítica al síndrome metabólico	38
2.4 Comparación entre otros antipsicóticos y clozapina	39
- III. OBJETIVOS	43
- IV. MATERIAL Y METODOS	44
4.1 Diseño de estudio	44
4.2 Universo y grupo control	44
4.3 Criterios de inclusión	44
4.4 Criterios de exclusión	44
4.5 Variables	45
4.6 Procedimiento	46
4.7 Aspectos éticos	46
- V. RESULTADOS	47
- VI. DISCUSIÓN	50
6.1 CONCLUSIONES	52
6.2 RECOMENDACIONES	52
- VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
- VIII. ANEXOS	57
- Tabla 1	47
- Tabla 2	49

- Gráfica 1	48
- Gráfica 2	48
- Gráfica 3	49



## RESUMEN

Se desconocían datos sobre los efectos adversos de la clozapina, en pacientes en Guatemala. Dicho fármaco ha sido útil en patologías psiquiátricas graves y refractarias. Estudios previos han mostrado que es capaz de producir granulocitopenia en 0.5-2% de pacientes, hiperglicemia en un 36.6% e hipertrigliceridemia en un 50%. **Metodología:** fue un estudio descriptivo. El objetivo fue determinar la prevalencia de leucopenia y cambios metabólicos en pacientes tratados con clozapina, basado en análisis de una muestra sanguínea y medición de hematología, triglicéridos y glucosa. El universo fue de 49 pacientes de la consulta externa del Hospital Nacional de Salud Mental, de los cuales por criterios de exclusión o ausentismo participaron 26 tratados con el fármaco y 14 tratados con otro antipsicótico (haloperidol, olanzapina y quetiapina). Se calcularon porcentajes. Se realizó frote periférico a las muestras de los pacientes tratados con el fármaco. **Resultados:** el porcentaje de leucopenia obtenido fue de 0% para ambos grupos. En los pacientes tratados con clozapina, se obtuvo un porcentaje de 34.61 % y 53.85% para hiperglicemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. En los pacientes no tratados con clozapina se obtuvo un porcentaje de 14.28% y 85.71% para hiperglicemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. En los frotos periféricos realizados se encontraron datos de anisocitosis, poiquilocitosis, drepanocitosis, trombocitopenia y macroplaquetas. **Conclusiones:** respecto a la leucopenia, los casos resultaron de acuerdo a la literatura, respecto a los cambios metabólicos se pudo determinar que hay que psicoeducar de forma más agresiva a nuestra población general para su disminución.

## I. INTRODUCCIÓN

Se desconoce la prevalencia de discrasias sanguíneas y cambios metabólicos producidos por el antipsicótico clozapina en los pacientes guatemaltecos, específicamente, de la consulta externa del Hospital Nacional de Salud Mental de la ciudad de Guatemala. La clozapina, siendo un antipsicótico de segunda generación con muy buena respuesta terapéutica, ha sido descrita en muchos estudios previos como capaz de producir efectos adversos como la agranulocitosis, hiperglicemia, e hiperlipidemia. La literatura indica que la agranulocitosis ocurre en un 0.5-2% de pacientes en el primer mes, hiperglicemia hasta en un 36.6%, así como un aumento de peso de hasta 4.45 Kg. en las primeras 10 semanas de tratamiento. Es posible describir este fenómeno en los pacientes por medio de análisis de muestras sanguíneas y examen físico.

Se escogió este tema porque al investigarlo, se puede ayudar a dichos pacientes de una forma integral, no solo aliviando síntomas psiquiátricos, sino también manteniendo un estado de salud adecuada. De esta forma encontrar el balance entre la salud mental y física. La motivación del investigador fue grande ya que la investigación del uso de este medicamento puede ayudar a gran parte de la población de pacientes psiquiátricos. Se buscó hacer impacto en pacientes de escasos recursos que atienden al Hospital Nacional de Salud Mental de Guatemala. En los pacientes ya bajo tratamiento con el fármaco, así como futuros usuarios, quienes de otra forma no tendrían acceso a este antipsicótico de segunda generación por su costo.

Se describió el comportamiento de las discrasias sanguíneas y problemas metabólicos en los pacientes de la consulta externa del hospital ya mencionado. Los resultados se podrían generalizar a poblaciones similares recibiendo el mismo tratamiento. Según la literatura la magnitud del problema no es excesiva, sin embargo la población que se puede beneficiar del tratamiento de clozapina, puede aumentar al demostrar que la prevalencia de las discrasias sanguíneas y cambios metabólicos no es alarmante. Ya ha sido demostrado por los estudios estadounidenses CATIE y CUTLASS la superioridad de eficacia de la clozapina al compararlo con otros antipsicóticos (62-68).

El problema trasciende teniendo impacto social, biológico y económico. En el ámbito social su trascendencia radica en el estrato socioeconómico bajo de los pacientes. En el ámbito

biológico su importancia radica en el control y disminución de discrasias sanguíneas y problemas metabólicos en los pacientes. Económicamente es importante porque el medicamento no es accesible a toda la población.

Se intentó que el estudio ayudara a encontrar medidas para tener un mayor control de la prevalencia de discrasias sanguíneas y problemas metabólicos en pacientes que reciben clozapina, incluso colaborar para la realización futura de un protocolo de pruebas de gabinete, que ya han sido descritos en la literatura extranjera, pero que se aplique más a las necesidades de la población guatemalteca. Este estudio no pretendió proporcionar solución al problema, únicamente brindar datos que nos acerquen a entender con mejor perspectiva el impacto global de los efectos adversos de la clozapina en los pacientes.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 CLOZAPINA

La clozapina es el primer antipsicótico de segunda generación. Fue descubierto en 1958 en Berna, Suiza. (1). Al inicio se llamaban antipsicóticos atípicos pero como hoy en día son los antipsicóticos mayormente recetados, este término ya no es el preferido. El término preferido actualmente es antipsicótico de segunda generación. Cuando fue descubierta se encontró que la excitación psicótica de los pacientes disminuía en un promedio de cinco días. En el día 20 los efectos sobre la psicosis era substanciales, y en el día 40 los síntomas negativos habían mejorado. Los estudios iniciales con el fármaco fueron vistos de forma escéptica debido a que existía el estigma de que los efectos extrapiramidales eran necesarios para el funcionamiento adecuado de los antipsicóticos (2). Eventualmente fue aprobada alrededor de 1972 en varios países europeos.

El entusiasmo por la clozapina disminuyó en cuando se descubrió que el fármaco estaba asociado a toxicidad hematológica. En 1975 la clozapina es introducida a Finlandia, donde 16 de 1600 pacientes tratados con el fármaco, desarrollaron granulocitopenia (definido como 1,500 células o menos por  $\text{mm}^3$ ) (1). Ocho de los 13 pacientes en los cuales la granulocitopenia progresó a agranulocitosis, murieron de enfermedades infecciosas. Luego de que 50 pacientes alrededor del mundo murieron, la clozapina fue retirada del mercado de la mayoría de los países europeos. La investigación con el fármaco quedó virtualmente estática. Algunos pacientes que utilizaban el tratamiento previo a el retiro del fármaco del mercado, lo continuaron utilizando debido a los beneficios obtenidos sobre otros tratamientos. El conteo periódico de los glóbulos blancos demostró que la agranulocitosis inducida por la clozapina, era reversible al omitirla. Además se demostró a través de estudios controlados en Europa que la clozapina era más efectiva que otros agentes convencionales para tratar pacientes esquizofrénicos severamente enfermos o resistentes a otros antipsicóticos.

Discusiones con la FDA (por sus siglas en inglés de la agencia estadounidense “Food and Drug Administration”) llevaron a la realización de un estudio multicéntrico para comprobar que la clozapina fuera más efectiva para tratar pacientes refractarios al

tratamiento. El estudio comparó el efecto de dicho fármaco comparado con la clorpromazina en 268 pacientes esquizofrénicos con resistencia al tratamiento, con antipsicóticos convencionales, documentada. El estudio encontró que la clozapina era más efectiva que la clorpromazina en mejorar las psicosis, ansiedad y el ánimo. Por esta razón, en 1990 es aprobada en Estados Unidos para su uso en pacientes esquizofrénicos refractarios a tratamiento o que no toleraran fármacos convencionales por exceso de efectos extrapiramidales o disquinesia tardía severa. Actualmente se cree que la clozapina es el antipsicótico más efectivo, como muestra la evidencia de la fase IIE del estudio CATIE (1).

### 2.1.1 Química

La clozapina es un compuesto heterocíclico de cinco miembros, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo-[b,e][1,4-] diazepina. Su fórmula química es  $C_{18}H_{19}N_4Cl$ . Derivadas de la clozapina son la olanzapina y la quetiapina, esto no se traduce a eficacia similar (2).

### 2.1.2 Acción Farmacológica

#### *2.1.2.1 Farmacocinética*

La clozapina existe únicamente en presentación de vía oral, alcanza sus concentraciones pico en el plasma a las 2 horas, su vida media es de 12 horas. Como resultado administrándola a dosis de dos veces al día, alcanza una concentración estable en una semana. Su volumen de distribución es de 2.0-5.1 L/Kg. Esta sufre efecto del primer paso en el hígado. Su biodisponibilidad varía de 27-47%. Sus vías metabólicas principales son la desmetilación, la N-oxidación, la oxidación del anillo aromático y conjugación. Menos del 5% se encuentra sin cambios en la orina. El metabolito N-desmetilclozapina representa el 40 a 80% de la concentración de clozapina (1).

La clozapina varía en su acción dependiendo de su concentración plasmática, aproximadamente hasta de 45 veces entre pacientes recibiendo la misma dosis. Esto depende de la absorción y el metabolismo. Algunos estudios reportan que las mujeres

tienen una concentración más alta y los fumadores mas baja (de 20-30%). Algunos estudios revelan que la concentración está relacionada a la respuesta clínica. La concentración promedio de clozapina es de 10 a 80 ng/ml/mg del fármaco por kilogramo de peso. Por lo tanto una dosis típica de 300 a 400 mg (aproximadamente 5 mg/kg) esta asociada a concentraciones plasmáticas dentro de los rangos de 200 a 400 ng/ml. Algunos estudios demuestran que los pacientes son más propensos a tener una respuesta con concentraciones mayores a 350 ng/ml. Si a una concentración plasmática de 250 ng/ml no se ha obtenido respuesta en un paciente en la semana 6 de tratamiento, el clínico debiera considerar ajustar la dosis. La correlación entre concentración plasmática, mejoría clínica y efectos no deseados es débil, como con los otros antipsicóticos (1).

#### *2.1.2.2 Farmacodinamia*

La clozapina bloquea de forma débil los receptores de dopamina  $D_2$  en el cerebro. Su baja afinidad por los mismos explica la ausencia de los efectos extrapiramidales. También bloquea los receptores serotoninérgicos  $5-HT_2$  y  $5-HT_3$ , así como los  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  adrenérgico. También tiene mas afinidad por el receptor  $H_1$  y menor por los sigma que el haloperidol. Tiene diez veces mayor afinidad por el receptor  $D_4$  que otros antipsicóticos. El receptor  $D_4$  se encuentra en la corteza, y en menor cantidad en las áreas estriatales. Sin embargo, otros agentes con alta afinidad por el receptor  $D_4$ , han fallado en demostrar que son efectivos como antipsicóticos. Su metabolito, *N*-desmetilclozapina, tiene acción agonista sobre el receptor muscarínico  $M_1$ , lo cual le concede sus efectos superiores sobre los síntomas negativos y cognitivos, al compararla con otros agentes. La clozapina sin metabolizar tiene acción antimuscarínica (1).

### 2.1.3 Efectividad encontrada en estudios clínicos e indicaciones:

#### *2.1.3.1 Esquizofrenia aguda*

Los estudios de etiqueta abierta, conducidos principios de la década de los años 1970, sugerían que la clozapina era un antipsicótico eficiente que carecía de efectos extrapiramidales. En 79% de los estudios controlados realizados, comparando a la

clozapina con otro antipsicótico, la clozapina fue superior. Sobre todo en los casos de la forma más severa de la enfermedad. Se encontró que era superior a haloperidol y clorpromazina en pacientes refractarios a tratamiento. Un estudio que comparaba a la clozapina con la risperidona no encontró diferencia en la respuesta clínica en la semana 6 de tratamiento. La respuesta con la risperidona ocurrió primero pero con algunos efectos extrapiramidales. En otras palabras, la clozapina es más efectiva en los severamente enfermos o refractarios al tratamiento con antipsicóticos convencionales. Los estudios apoyan que en pacientes con esquizofrenia que persisten con sintomatología severa, no deberían ser considerados refractarios a tratamiento hasta que hayan tenido una prueba terapéutica con clozapina. Una prueba adecuada es por lo menos tres meses con el fármaco a dosis adecuada. Por el riesgo de efectos adversos como convulsiones o agranulocitosis, la mayoría de guías recomiendan el uso de un mínimo de dos antipsicóticos previo a iniciar la clozapina, y uno de ellos debe ser un antipsicótico de segunda generación (1, 3).

#### *2.1.3.2 Disquinesia tardía severa*

La mayoría de estudios apoyan el hecho de que la clozapina suprime los movimientos anormales en la disquinesia tardía. Esto no es de sorprender ya que la mayoría de antipsicóticos convencionales tienen el mismo efecto a corto plazo. Sin embargo la clozapina es menos propensa a producir el desorden, por lo que representa una mejor promesa a largo plazo. Aunque se han reportado casos raros de disquinesia tardía con el fármaco. Estudios en animales sugieren que la clozapina no incrementa la sensibilidad de los receptores  $D_2$  en el área estriatal, como los antipsicóticos convencionales, y que como resultado producen la disquinesia tardía. Aun permanece sin comprobarse si el efecto positivo de la clozapina sobre la disquinesia tardía resulta de un efecto directo en los sistemas de algunos transmisores o si la clozapina dispensa a los receptores  $D_2$  del área estriatal, lo que permitiría la remisión espontánea de la disquinesia tardía. La primer interpretación es avalada por el hecho de que los movimientos de la disquinesia tardía vuelven a manifestarse al omitir el fármaco en los pacientes (1, 5).

### *2.1.3.3 Paciente hostil y agresivo*

La clozapina ha sido estudiada en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos que presentan conductas agresivas y hostiles. En un estudio realizado por Citrome, se estudiaron a 157 pacientes hospitalizados y se encontró que la clozapina disminuía la agresividad de manera más efectiva que otros antipsicóticos. También demostró menor necesidad de utilización de aislamiento y sujeción mecánica (1, 5).

### *2.1.3.4 Pacientes en riesgo de suicidio*

Podría ser el agente preferido en pacientes esquizofrénicos y con trastorno esquizoafectivo en riesgo de suicidio. También en pacientes con los mismos diagnósticos con conductas suicidas recurrentes. Estudios epidemiológicos grandes encontraron reducción de muerte por suicidio en pacientes tratados con clozapina. Estas observaciones guiaron a Herbert Meltzer y asociados a el Estudio Internacional para la prevención del suicidio (por sus siglas en inglés, InterSePT). El estudio comparaba a la clozapina con la olanzapina en 956 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, considerados en riesgo de suicidio. La clozapina fue más efectiva en retardar la recurrencia de conductas suicidas. Además, luego de un período de 2 años, 24% de los pacientes tratados con clozapina comparados con 32% tratados con olanzapina, fueron hospitalizados por riesgo de suicidio (1-5).

### *2.1.3.5 Esquizofrenia y abuso de sustancias*

Se ha encontrado en algunos estudios clínicos que la clozapina puede ayudar en el caso de comorbilidad de esquizofrenia con abuso de sustancias. Se ha descrito que se ha logrado que los pacientes se abstengan de consumir marihuana y alcohol cuando se usa clozapina, comparada con la risperidona (1-5).

### *2.1.3.6 Manía resistente a tratamiento*

La clozapina puede ser efectiva en el caso de manía que no responde a otros tratamientos. Reportes clínicos tempranos reportan que la clozapina es efectiva como



monoterapia así como coadyuvante con estabilizadores del ánimo. En un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado realizado en paciente sufriendo de manía aguda, se encontró que la clozapina tenía una respuesta más rápida que la clorpromazina. En otro estudio en que se estudiaron pacientes con trastorno esquizoafectivo se encontró mayor mejoría clínica en los pacientes tratados con clozapina. A pesar de esta evidencia, no ha sido comprobada por medio de estudios doble ciego (1-5).

#### *2.1.3.7 Depresión psicótica severa*

Su efectividad en pacientes que cursan con depresión mayor con síntomas psicóticos, es apoyada únicamente por reportes de casos clínicos (5).

#### *2.1.3.8 Enfermedades neurológicas*

La clozapina ha sido efectiva en el tratamiento de enfermedad de Parkinson idiopática para tratar síntomas psicóticos secundarios al uso de agentes dopaminérgicos. Estos pacientes tienden a tener respuesta a dosis bajas (25-75 mg), dosis más altas (100-250 mg) podrían exacerbar los síntomas parkinsonianos. Esto es apoyado por lo menos por dos estudios doble ciego. Un reporte de la Academia de Neurología Americana recomienda a la clozapina como el agente preferido para tratar psicosis en la enfermedad de Parkinson (6). Pacientes con temblor esencial benigno o enfermedad de Huntington también han respondido de una forma positiva a la clozapina (6).

#### *2.1.3.9 Síndrome de polidipsia-hiponatremia*

Reportes de casos han demostrado que la clozapina podría tener ventajas sobre otros antipsicóticos en el caso de pacientes que se intoxican con agua. Este síndrome puede resultar en convulsiones (1, 5).

#### *2.1.3.10 Resistencia a tratamiento en otros desórdenes*

Trastornos globales del desarrollo y trastorno obsesivo-compulsivo han respondido bien al tratamiento con clozapina cuando no responden a otros fármacos (1).

#### 2.1.4 Efectos sobre órganos y sistemas específicos

La sedación es el efecto adverso más común que se obtiene con la clozapina. Ocurre al inicio del tratamiento y la tolerancia se desarrolla usualmente en algunos días o semanas. Se recomienda dar la mayor parte de la dosis diaria antes de dormir para evitar la somnolencia diurna. Algunos individuos no toleran la sedación por lo que se debe considerar otro antipsicótico. Mareos y vértigo pueden estar relacionadas a la hipotensión ortostática que produce (5).

##### *2.1.4.1 Efectos sobre la termorregulación*

Hipertermia benigna es usualmente vista en las primeras 3 semanas de tratamiento con clozapina, con un pico de incidencia en el décimo día. El aumento de temperatura es de 0.5-1°C. Sin embargo temperaturas superiores a 38.3°C han sido reportadas, lo que ha hecho necesario interrumpir el tratamiento y monitoreo hematológico. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran fiebre por fármaco, infecciones, infección secundaria a agranulocitosis, deshidratación, catatonía letal, y posiblemente síndrome neuroléptico maligno. Los pacientes que cursan con esta hipertermia benigna son capaces de tolerar de nuevo el tratamiento, pero el incremento de la dosis debe de ser más gradual. También se ha asociado a hipotermia leve (como la clorpromazina). Este efecto puede indicar el efecto poiquilotérmico de los antipsicóticos, el cual se cree es regulado por el hipotálamo (1,5).

##### *2.1.4.2 Cardiovascular*

Los efectos más comunes son taquicardia e hipotensión ortostática. La taquicardia es por los efectos vagolíticos del fármaco. Puede ocurrir en la posición supino por lo que no es resultado de los cambios ortostáticos. Un aumento de la frecuencia cardíaca de 20 a 25 latidos por minuto se han encontrado cuando la dosis de clozapina alcanza los 300 mg, por un período de 7 días (taquicardia sinusal). Se puede tratar con  $\beta$ -bloqueadores y tener en cuenta que se debe evaluar al paciente por hipotensión. No se debe administrar el propranolol, pues este incrementa el riesgo de agranulocitosis (1, 5).

Cambios en la onda ST-T reversibles, aplanamiento de la onda T o inversión de la misma se han observado sin significancia clínica. Estos cambios son similares en otros antipsicóticos y son dependientes de la dosis. La clozapina puede incrementar el intervalo QT, aunque no hay suficientes datos para determinar si esto puede conducir a arritmias ventriculares. La hipotensión ortostática ocurre cuando se está titulando el fármaco para aumentar la dosis, sobre todo si se hace rápido, sin embargo puede ocurrir con la primer dosis. El riesgo de que la hipotensión postural progrese a colapso ortostático es mayor si la dosis inicial excede los 75 mg al día. La tolerancia a la hipotensión sucede con el tiempo, sobre todo si se inicia a dosis bajas como 25 mg. Cuando la hipotensión ocurre se debe regresar a la dosis anterior e incrementarla de forma más lenta. Algunos reportes indican que aumentar la ingesta de sodio o tomar fludrocortisona puede ayudar. Raramente (1 caso en 4000) el colapso ortostático puede ser profundo y acompañado de paro cardíaco y respiratorio (7).

Paradójicamente la clozapina puede producir hipertensión, porque produce cambios en la hemodinamia. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, como infarto o arritmias (7).

La clozapina ha sido asociada a miocarditis idiopática, se ha reportado que aumenta el riesgo de que se manifieste clínicamente. La incidencia es baja (aproximadamente 2.8 de cada 100,000 pacientes) ha resultado en por lo menos 17 muertes reportadas. Se debe considerar la posibilidad cuando un paciente bajo tratamiento con clozapina manifiesta fatiga inesperada, disnea, taquipnea, fiebre, dolor torácico, palpitaciones o cualquier otra evidencia de fallo cardíaco. Desafortunadamente estos síntomas son comunes al inicio del tratamiento, y 80% de los casos de miocarditis inducida por clozapina, han sido reportados en las primeras 6 semanas del tratamiento. La mortalidad puede llegar hasta el 40% si no se detecta tempranamente. Se sospecha de este síndrome se debe discontinuar el fármaco de inmediato y realizar estudios como electrocardiograma, niveles plasmáticos de creatina cinasa y velocidad de sedimentación eritrocitaria (5,7).

#### *2.1.4.3 Hematológico*

El riesgo medio de agranulocitosis inducida por clozapina es de 0.73% en el primer año de tratamiento y 0.07% en el segundo año. Revisiones posteriores han determinado que puede ser tan bajo como 0.038%. El riesgo es mayor durante los primeros 3 meses de tratamiento. Para neutropenia el riesgo es de 2.32% en el primer año y 0.69% en el segundo año. El riesgo de agranulocitosis se incrementa con la edad y es mayor en las mujeres. Antes de iniciar tratamiento con clozapina se debe medir el recuento total de glóbulos blancos (GB) y el recuento de granulocitos (RG).

Otros efectos adversos hematológicos de la clozapina incluyen leucocitosis (0.6%), eosinofilia (1%), leucopenia, neutropenia y descenso en los glóbulos blancos (3%), y raras veces trombocitopenia. Eosinofilia arriba de 4000 es indicación de suspender tratamiento hasta que el conteo descienda de 3000 (1, 9). (Ver sección de discrasias sanguíneas inducidas por fármacos).

#### *2.1.4.4 Neurológico*

Cinco a 10% de pacientes van a desarrollar convulsiones. El riesgo está relacionado con la dosis, con el riesgo máximo en dosis mayores a 600 mg. El incremento rápido de la dosis aumenta el riesgo. Además si hay desorden de convulsiones o antecedente de trauma de cráneo preexistente, el riesgo es aun mayor. Se debe monitorizar las concentraciones plasmáticas para evitar esta reacción adversa. Pacientes con historia de trauma de cráneo se les debe realizar un electroencefalograma previo al inicio del fármaco, así como cuando se va a incrementar la dosis arriba de los 600 mg. Asociar un anticonvulsivante puede ayudar. Si llegan a ocurrir, no son una indicación absoluta para suspender el fármaco. El valproato de sodio, gabapentina y topiramato han sido efectivos para prevenir la recurrencia de las convulsiones. No utilizar carbamazepina pues esta también produce neutropenia y agranulocitosis (1, 5, 6).

Se puede también presentar sialorrea, el cual se desarrolla temprano en el tratamiento. Ésta es más común mientras el paciente duerme. Estudios recientes han

mostrado que la clozapina no incrementa la producción de saliva sino que disminuye las veces que se traga (5).

Efectos anticolinérgicos periféricos como boca seca, visión borrosa, constipación y retención urinaria son comunes. También se ha reportado el incremento de sudoración como afección del sistema nervioso autónomo (1).

La clozapina tiene mucho menor incidencia de producir efectos extrapiramidales que otros antipsicóticos. Acatisia (6%) , temblor (6%), y rigidez (3%) son mucho menos comunes que con antipsicóticos convencionales. No se ha encontrado evidencia de distonía aguda con la clozapina. Hasta la fecha no hay casos confirmados de disquinesia tardía con este fármaco, incluso, reportes de caso indican que ésta mejora con la clozapina (5).

Consistente con la poca afinidad de la clozapina con los receptores D<sub>2</sub>, ha habido muy pocos reportes de síndrome neuroléptico maligno clásico en pacientes tratados únicamente con clozapina, sin embargo si se ha reportado en pacientes tratados con litio concomitante. Por lo que no se recomienda su uso conjunto, especialmente si el paciente ha sufrido de síndrome neuroléptico maligno con anterioridad. Como la clozapina produce efectos adversos similares a los del síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, efectos cardiovasculares, delirium, diaforesis, elevación de la creatina fosfoquinasa y leucocitosis), los clínicos deben tener en cuenta siempre la posibilidad. En algunos reportes se ha indicado que el SNM que produce la clozapina puede presentarse sin rigidez (1, 5, 6).

En casos de pacientes de la tercera edad, existe evidencia de que la clozapina, como todos los antipsicóticos, incrementa la mortalidad cuando se prescribe para psicosis asociada a demencia. La causa de muerte es variada, sin embargo puede ser de naturaleza cardiovascular (especialmente eventos cerebro-vasculares) o infecciosas (8).

#### *2.1.4.5 Endocrino y metabólico*

La clozapina está asociada con significativo aumento de peso, un meta análisis de estudios a corto plazo, encontró un promedio de aumento de peso de 4.45 kg a las 10 semanas. Este aumento de peso excedía el observado con todos los otros fármacos utilizados en el estudio. Otros estudios han demostrado que el aumento de peso puede continuar por 5 años. El paciente puede llegar a ser obeso. Los pacientes jóvenes son más susceptibles a este efecto adverso. El clínico de pesar a sus pacientes durante los primeros meses de tratamiento y animar al paciente a que controle su propio peso. Se debe de educar al paciente sobre su propia nutrición, inicio de ejercicio y control de peso. Si las intervenciones no son exitosas se debe de cambiar el fármaco (1, 5).

Existe evidencia que indica que la clozapina, conjunto a los otros antipsicóticos de segunda generación, incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En un estudio por David Henderson que monitorizó a 81 pacientes el un período de 5 años, 36.6% desarrollaron diabetes. Reportes de casos reportan que esto ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento. Algunos reportes indican que los pacientes pueden llegar a tener incluso cetoacidosis diabética. Es importante llevar un control riguroso previo y durante el tratamiento de glicemias, así como hallazgos clínicos que pueden significar diabetes como polidipsia, poliuria y pérdida de peso (1, 2, 5). (Ver sección sobre síndrome metabólico).

#### *2.1.4.6 Gastrointestinal*

La reacción adversa más común es la constipación, por el efecto antimuscarínico de la misma. Entre las intervenciones posibles se encuentra vigilar la dieta del paciente, utilizar ablandadores de las heces, incrementar la ingesta de líquidos y hacer ejercicio (1, 2, 3, 5).

Se pueden presentar náusea y vómitos en la etapa inicial del tratamiento. Los efectos se pueden manejar al disminuir la dosis, aunque esto no siempre funciona (5).

La disfunción hepática es rara, leve y transitoria. Solo un caso de ictericia colestásica inducida por la clozapina ha sido reportado (1, 2).

#### *2.1.4.7 Urogenital*

Estos efectos incluyen la enuresis, urgencia y frecuencia, retención urinaria, indecisión, e impotencia. Todos estos son independientes de la concentración sanguínea de clozapina. La incontinencia o la enuresis se puede tratar dejando un reloj con alarma o en otros casos con desmopresina intranasal u oxibutinina (5-15 mg por día). Se han reportado casos aislados de priapismo. Como los pacientes no informan voluntariamente de estos hallazgos el clínico debe estar alerta y preguntar (1, 2, 5).

#### *2.1.4.8 Embarazo y lactancia*

La clozapina esta catalogada como clase B. No hay estudios que indiquen que produce daño al feto. Sin embargo no hay estudios suficientes con mujeres embarazadas. Estudios demuestran que la clozapina se excreta por la leche, por lo que se recomienda dejar la lactancia si se consume el fármaco (1).

#### 2.1.5 Interacciones medicamentosas

Como el sistema de citocromo P450 (CYP) mitocondrial está involucrado en el metabolismo de la clozapina, diferencias étnicas e interacciones con otras drogas, puede estimular o inhibir el mismo, afectando la concentración sanguínea. La administración de fluvoxamina, inhibidora potente de la isoenzima CYP 1A2, eleva la concentración de clozapina. La cimetidina, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, tricíclicos, y el ácido valproico, disminuyen su depuración inhibiendo CYP 2A1 y 2D6. La fenitoína y la carbamazepina inducen CYP 2C y CYP 3A4 por lo que disminuyen su concentración, probablemente hasta en un 50% (1, 4).

Si se añade risperidona, la cual inhibe débilmente a la isoenzima CYP 2D6, las concentraciones de clozapina aumentan. Las benzodiazepinas raramente interfieren en la farmacocinética, sin embargo hay reportes de que lo hacen, casos de somnolencia

incrementada, delirium y depresión respiratoria aguda aparece en la literatura. La eritromicina y el ketoconazol incrementan la concentración de la clozapina (1, 3, 4).

#### 2.1.6 Dosis, administración, discontinuación y duración de tratamiento

El tratamiento con clozapina debe iniciar en 12.5 a 25 mg día e incrementarlo a 25 a 50 mg en el segundo día. La dosis diaria, la cual se debe administrar por lo menos dos veces al día, usualmente se puede incrementar 25 mg cada 1 a 2 días, hasta que la dosis de 300 a 450 mg se alcance. El rango en que se incrementa depende de la sedación y la hipotensión ortostática. Como la titulación tarda varias semanas, los pacientes deben permanecer con su antipsicótico actual, el cual se debe disminuir mientras se incrementa la clozapina. Para los individuos que no respondan a dosis de 450 mg, la dosis puede llegar hasta 900 mg, incrementada de forma lenta. El clínico debe estar pendiente del riesgo de convulsiones (4).

Cuando la dosis apropiada ha sido alcanzada y el paciente mejora se debe continuar la medicación. Existe evidencia que los pacientes continúan su mejoría clínica durante 3 a 6 meses. Niveles arriba de 350 ng/ml indican que el paciente está recibiendo la dosis apropiada (1, 4).

Si se toma la decisión de cambiar el fármaco no debe hacerse de forma abrupta, al menos que el paciente haya desarrollado agranulocitosis. La interrupción abrupta provoca exacerbación de los síntomas de la enfermedad de base. La interrupción abrupta de un anticolinérgico como la clozapina lleva a un rebote colinérgico, con síntomas como vómitos y náusea. Por esta razón se recomienda su titulación durante 2 a 4 semanas (1, 5).

## **2.2 DISCRASIAS SANGUÍNEAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS**

La mayoría de casos de neutropenia en adultos es adquirida y es por disminución en la producción de granulocitos en lugar de su destrucción. La neutropenia puede ser predecible y dosis dependiente, como en el caso de la quimioterapia citotóxica, o una reacción idiosincrática. Los mecanismo de la neutropenia son variados y la propensión a infecciones depende de la adecuación de la reserva de la médula ósea (10-14).



### 2.2.1 Definiciones

La neutropenia se define como un conteo absoluto de neutrófilo (CAN) <1500/microL. El CAN es numéricamente igual al producto de el conteo de GB y la fracción de las células polimorfonucleares (PMN) y formas en banda notadas en el análisis diferencial (10):

$$\text{CAN} = \text{GB (células/microL)} \times \text{porcentaje (PMN + bandas)/100}$$

Metamielocitos neutrofílicos y formas más inmaduras no se incluyen en este cálculo. El riesgo de infección incrementa cuan el CAN cae a menos de 1000/microL, y es clínicamente más significativo cuan es menor a 500/microL (10).

Los términos leucopenia y granulocitopenia son generalmente usados de forma indiferenciada con neutropenia, sin embargo son levemente diferentes. Leucopenia se refiere específicamente a un conteo bajo de GB por cualquier causa, mientras que granulocitopenia se refiera a un número reducido de granulocitos (10).

Agranulocitosis significa literalmente ausencia de granulocitos (CAN de cero), sin embargo el término se usa de forma holgada para indicar grados severos de neutropenia (CAN <100, 200 o incluso 500/microL) (11-19).

### 2.2.2 Agranulocitosis

Es una condición rara reportada con incidencia entre 1 a 5 casos por millón de la población por año (19). Asociada a fármacos puede ser encontrada en hasta 70% de los casos (20).

Entre los factores de riesgo específicos podemos encontrar según el Estudio internacional de anemia aplásica y agranulocitosis (por sus siglas en inglés IAAAS) en Europa e Israel durante 1980 a 1986, los siguientes:

- La incidencia se incrementa rápidamente con la edad; solo 10% de los casos ocurren en niños y adultos jóvenes, mientras que más del 50% de los casos ocurren en pacientes mayores de 50 años.
- La agranulocitosis es casi el doble de frecuente en mujeres, siendo aproximadamente el 70% de los casos. Esta diferencia de género puede ser en parte por el mayor consumo de fármacos de alto riesgo por las mujeres. Esta hipótesis es apoyada por la falta de preponderancia de agranulocitosis en niñas (21). Sin embargo puede ser un riesgo mayor real en mujeres. En un estudio de 11,555 pacientes que recibían clozapina, el riesgo de agranulocitosis fue significativamente mayor en mujeres (22).

Otros factores de riesgo pueden ser:

- Riesgo incrementado en pacientes con mononucleosis infecciosa (23).
- Excreción deficiente del fármaco en la orina por insuficiencia renal o uso concomitante de probenecid en pacientes tomando captopril (24).
- Co-morbilidad con alguna enfermedad autoinmune.
- Combinación de terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e interferón puede estar asociado a alto riesgo de desarrollar neutropenia severa (25).

Existe evidencia de para susceptibilidad genética en ciertas poblaciones

- El fenotipo ALH-B38 (antígeno leucocitario humano B38) y los alelos combinados DR4 y DQw3, que ocurren frecuentemente en los judíos Ashkenazi, ocurren con frecuencia incrementada en pacientes con agranulocitosis inducida por clozapina (26).
- Entre los japoneses con enfermedad de Graves, el alelo ALH DRB1\*08032 parece estar fuertemente asociado a la susceptibilidad a agranulocitosis inducida por metimazol (27).
- Agranulocitosis secundaria a tratamiento con levamisol ha sido asociada a la presencia de ALH-B27 (28-32). Este agente ha reaparecido como causa de agranulocitosis o neutropenia severa como resultado de ser adherido a la cocaína y heroína, pues potencializa los efectos euforizantes de las mismas.

### 2.2.3 Pronóstico

Los siguientes son factores que empeoran el pronóstico (31):

- Edad > 65 años
- CAN al momento del diagnóstico <100/microL
- Desarrollo de infección severa intercurrente
- Co-morbilidades preexistentes (renales, cardíacas, respiratorias entre otras)

Dentro de los fármacos implicados no se incluyen a los que producen la agranulocitosis a base de suprimir la médula ósea (como metotrexate, ciclofosfamida, colchicina, azatiaprina o ganciclovir) (32-34).

### 2.2.4 Fármacos psicotrópicos y anticonvulsivantes

Muchos agentes psicotrópicos, como la clozapina, las fenotiazinas y los antidepresivos tri y tetracíclicos, han sido asociados a neutropenia y agranulocitosis. Similarmente, muchos de los anticonvulsivantes comúnmente usados pueden causar reacciones de hipersensibilidad (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) y están asociados con neutropenia. El clínico debe estar alerta respecto a la posibilidad y ya sea vigilar el conteo hematológico en los pacientes que ingieren dichos agentes regularmente o informar al paciente que la posibilidad de fiebre y/o algún signo de infección, son indicativos de esta toxicidad (35-38).

#### 2.2.4.1 *Clozapina*

El riesgo acumulado de riesgo de leucopenia es aproximadamente de 0.69 a 1.5% en un año (dependiendo de la literatura que se revise), con poco incremento posterior (2). La mayoría de los casos (84%) ocurren dentro de los primeros tres meses de terapia, lo que constituye la razón para vigilar el conteo de glóbulos blancos, especialmente después de iniciar el tratamiento con el fármaco.

#### 2.2.4.2 Olanzapina

Este fármaco se relaciona estructuralmente con la clozapina. Se ha recomendado para pacientes con granulocitopenia o agranulocitosis inducida por clozapina. Sin embargo la seguridad de este abordaje es incierto en parte por las siguientes observaciones:

- Los metabolitos de la olanzapina fueron tóxicos in vitro a los neutrófilos de pacientes con historia de agranulocitosis inducida por clozapina (2).
- Un paciente desarrolló agranulocitosis luego de un tratamiento con olanzapina; él había sido tratado previamente con clozapina sin complicaciones hematológicas (2).
- Otro paciente con neutropenia inducida por clozapina desarrolló neutropenia reversible luego de ser cambiado a olanzapina (2).

#### 2.2.5 Patogénesis

Existen dos mecanismos básicos por los cuales los fármacos pueden producir neutropenia y/o agranulocitosis:

- Destrucción de los neutrófilos circulantes mediada inmunológicamente por anticuerpos dependientes o inducidos por el fármaco (39).
- Efecto tóxico directo sobre los precursores granulocíticos de la médula (40).

Ambos mecanismos parecen estar mediados por metabolitos reactivos (40). El sistema enzimático más probable a ser responsable por la formación de metabolitos reactivos es el sistema NADPH oxidasa/mieloperoxidasa encontrado en los neutrófilos y monocitos (41). La clozapina es uno de los fármacos conocidos por oxidarse a metabolitos reactivos por este sistema (42).

##### 2.2.5.1 *Destrucción celular mediada inmunológicamente*

La hipótesis actual de la agranulocitosis causada por este mecanismo sostiene que el fármaco, o mas comúnmente el metabolito reactivo, se une de manera irreversible

a la membrana del neutrófilo. En algunos casos, el metabolito reactivo resulta en la producción de anticuerpos o células T dirigidas contra la membrana celular alterada; en otros, verdaderos autoanticuerpos antineutrófilo se producen que no requieren la presencia del fármaco (41).

#### *2.2.5.2 Toxicidad directa e indirecta*

Algunos fármacos pueden dañar directamente los precursores mieloides. Como ejemplo, la desintoxicación de muchos compuestos apolares requiere la conversión hacia un intermediario químicamente reactivo que se puede unir a material del núcleo celular o a proteínas citoplásmicas, causando toxicidad directa (42). Este mecanismo ha sido descrito para las fenotiazinas, en particular la clorpromazina, y la clozapina (42).

La clozapina es oxidada por los granulocitos a un ión nitrenio formado por la clorinación del puente de nitrógeno entre dos anillos aromáticos (42). Este metabolito se une de forma covalente e irreversible a los neutrófilos, siendo tóxico para los mismos y sus precursores de la médula ósea (42).

#### 2.2.6 Presentación clínica

La mayoría de casos de neutropenia severa o agranulocitosis se presentan dentro de los primeros 6 meses de tratamiento y usualmente en los primeros 3 meses después de iniciar el fármaco (1, 25). Muchos pacientes son asintomáticos en el momento que se detecta la neutropenia severa, particularmente si el paciente está siendo vigilado para detección temprana (9).

La presentación clínica usual es ulceraciones orales con o sin fiebre. Como el inicio de la agranulocitosis puede ser abrupto, la sepsis puede ser una presentación (40). Por lo tanto es crítico que todos los pacientes que ingieran fármacos que puedan causar agranulocitosis sean educados acerca de esta complicación e instruidos respecto a interrumpir el tratamiento si se manifiesta algún síntoma.

La propensión a infección en el paciente neutropénico depende de la reserva celular de que la médula ósea disponga, y en pacientes con poca reserva depende del CAN y la duración de la neutropenia (41).

La presentación clínica depende también de la etiología y la patogénesis de la neutropenia o agranulocitosis. La duración del proceso antes de el inicio de los síntomas puede depender en parte al mecanismo de la neutropenia:

- La destrucción mediada inmunológicamente puede presentarse días o semanas luego de iniciar el fármaco, frecuentemente con síntomas agudos y explosivos. Volver a intentar el medicamento esta asociado a recurrencia pronta, incluso con dosis bajas (41).
- Cuando el mecanismo operativo es la toxicidad directa o indirecta, la presentación puede tardar hasta meses. La neutropenia es generalmente asintomática o se presenta con un inicio incidental. Volver a iniciar el tratamiento requiere de un tiempo de latencia y dosis elevadas antes de que ocurra la recurrencia (1).

#### 2.2.7 Prevención y tamizaje

No hay una forma efectiva de detectar al inusual paciente que estará en riesgo de desarrollar neutropenia severa o agranulocitosis. Monitoreo de el conteo de glóbulos blancos y el diferencial de los mismos para su detección temprana ha sido utilizado en regimenes con varios fármacos como la clozapina (10-25).

Sin embargo el beneficio de esta monitorización es incierto. Uso de rutina permanece controversial debido a la baja incidencia de agranulocitosis y el costo incurrido con hematologías repetidas.

Existen varios estudios que apoyan este abordaje, que indican que ha habido un número grande de pacientes a los que se les ha detectado antes de desarrollar una infección sintomática, por lo tanto se redujo su morbilidad y mortalidad. También a favor del monitoreo hematológico se encuentra la rápida resolución de la neutropenia al discontinuar el fármaco, generalmente de una dos semanas (10-25).

En Estados Unidos se utiliza el siguiente protocolo:

- Antes de iniciar la terapia, GB > 3500/mm<sup>3</sup> y RG > 2000/mm<sup>3</sup>.
- Primeros 6 meses, monitoreo semanal, si GB > 3500/mm<sup>3</sup> y RG > 2000/mm<sup>3</sup>, se puede hacer monitoreo cada 2 semanas.
- Seis a 12 meses, cada dos semanas, si GB > 3500/mm<sup>3</sup> y RG > 2000/mm<sup>3</sup> entonces monitorizar cada 4 semanas (9).

El monitoreo continua por todo el tiempo en que se administre la droga y por un mes después luego de interrumpirla. Las guías actuales indican que cualquier indicativo de fiebre o de infección es indicación de hacer una hematología, especialmente en las primeras semanas del tratamiento. Si el paciente tiene GB < 2000/mm<sup>3</sup> y RG < 1000/mm<sup>3</sup>, la clozapina debe discontinuarse. No debe administrarse junto con carbamazepina pues esta también deprime la médula ósea (1).

## 2.2.8 Tratamiento

### 2.2.8.1 *Interrupción del agente ofensivo*

Una vez se ha instaurado un cuadro de neutropenia severa o agranulocitosis, y ha sido documentado en asociación un fármaco como la clozapina, el agente debe interrumpirse aunque el paciente se encuentre sintomático. Sin embargo muchos pacientes consumen distintos fármacos, por lo que será difícil identificar al responsable (25). La neutropenia resuelve de una a tres semanas de interrumpir el medicamento (25).

### 2.2.8.2 *Tratamiento de las infecciones asociadas*

La aspiración de médula ósea y biopsia de la misma pueden ser de gran ayuda, aunque un paciente con agranulocitosis aislada que consuma un fármaco de alto riesgo, en algunos casos, puede ser tratado sin evaluación de médula. Si el paciente está febril, hemocultivos, urocultivos, cultivos de esputo y de otros sitios sospechosos, deben ser tomados y el paciente debe ser tratado con antibióticos de amplio espectro intravenoso.

Edad avanzada, sepsis, choque, e insuficiencia renal son factores de mal pronóstico (23).

### *2.2.8.3 Factores de estimulación de colonias de granulocitos*

Un número de estudios no aleatorizados han reportado excelentes resultados con el uso de estos fármacos (por sus siglas en inglés G-CSF) en pacientes con agranulocitosis secundaria a fármacos con infección secundaria. Los resultados han sido caracterizados por tiempos menos largos de recuperación, menor uso de antibióticos, y hospitalizaciones más cortas comparado con controles históricos (33, 43).

Se puede administrar G-CSF a la dosis recomendada de 5 mcg/kg por día, subcutáneo, empíricamente, a pacientes con neutropenia significativa inducida por fármacos, que estén enfermos y se sospeche tengan una reserva baja en la médula ósea. El tratamiento se puede interrumpir cuando el conteo total de GB exceda 10,000/microL (43).

## 2.3 Síndrome metabólico o Síndrome X

La obesidad, particularmente la obesidad abdominal, está asociada con resistencia a los efectos de la insulina en la glucosa periférica y la utilización de ácidos grasos, con frecuencia llevando a diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia e hiperglicemia asociadas y las citoquinas de los adipocitos (adipoquinas) también puede llevar a disfuncionalidad vascular endotelial, un perfil lipídico anormal e inflamación vascular, todos los cuales promueven el desarrollo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Un perfil similar puede verse en individuos con obesidad abdominal que no tienen un exceso de peso corporal total (44).

La co-ocurrencia de factores metabólicos de riesgo tanto para la diabetes tipo 2 como para la enfermedad cardiovascular (obesidad anormal, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensión), sugirieron la existencia de un “síndrome metabólico”). Otros nombres aplicados a esta constelación de hallazgos han incluido síndrome X, el síndrome de resistencia a la insulina, el cuartero mortal o el síndrome de dislipidemia obesa. La



predisposición genética, la falta de ejercicio y la distribución de grasa corporal, todos afectan la certeza de que un sujeto obeso dado, puede convertirse en diabético o desarrollar enfermedad cardiovascular (45).

Debe notarse que han surgido preguntas sobre si el síndrome metabólico, como es definido ahora, captura cualquier patofisiología implicada única por llamarse “síndrome” y si el síndrome metabólico confiere riesgo adicional a sus componentes individuales. Estas preguntas hacen surgir dudas respecto al valor de diagnosticar síndrome metabólico en pacientes individuales. Sin importar si el síndrome metabólico es considerado una entidad única, la necesidad de identificar y manejar sus componentes individuales para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con la diabetes y la enfermedad cardiovascular, es incuestionable (46-55).

El síndrome metabólico no debe confundirse con otro trastorno llamado síndrome X cardiaco, en el cual la angina pectoris ocurre en pacientes con arterias coronarias normales.

### 2.3.1 Definición

Debido a que co-ocurren rasgos de síndrome metabólico, los pacientes identificados con solamente uno o pocos rasgos, es probable que tengan otros, al igual que resistencia a la insulina. Resulta dudoso establecer si es valioso estimar resistencia a la insulina adicional a otros rasgos directamente medibles del síndrome.

Existen varias definiciones para el síndrome metabólico, llevando a alguna dificultad en comparar datos de estudios usando diferente criterio. El Programa Nacional de Educación en Colesterol/Panel de Tratamiento de Adultos III (NCEP/ATP III por sus siglas en inglés) es el utilizado con mayor amplitud (56).

#### *2.3.1.1 Programa Nacional de Educación en Colesterol / ATP III 2001*

Las guías desarrolladas en el 2001 del NCEP/APT III se enfocaron explícitamente en el riesgo de enfermedad cardiovascular y no requirieron evidencia de anormalidades

de insulina o glucosa, aunque la glicemia anormal es uno de los criterios. Los criterios de síndrome metabólico del ATP III fueron actualizados en el 2005 en una declaración de la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés)/ Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre (NHLBI por sus siglas en inglés) (46). Las actualizaciones incluyen lo siguiente:

- Bajar el umbral de glucosa anormal en ayunas a 100 mg/dL, corresponde al criterio de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) para glucosa en ayunas deficiente (46) .
- Incluir explícitamente la diabetes en la definición de los rasgos de hiperglicemia (46).
- Incluir explícitamente el uso de fármacos para el control de lípidos o control de la presión arterial en las definiciones de los rasgos de dislipidemia e hipertensión, respectivamente (46).

Los criterios actuales del ATP III, definen el síndrome metabólico como la presencia de tres de los siguientes cinco rasgos:

- Obesidad anormal, definida como una circunferencia en la cintura de hombres  $\geq 102$  cm y en mujeres  $\geq 88$  cm (44).
- Triglicéridos séricos  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento con fármacos para triglicéridos elevados (44).
- Colesterol HDL sérico  $< 40$  mg/dL in hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres o tratamiento con fármacos para bajar el HDL-C (44).
- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento con fármacos para presión arterial elevada (44).
- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o tratamiento con fármacos para glucosa en sangre elevada (44).

#### *2.3.1.2 Federación Internacional de Diabetes*

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) actualizó sus criterios para el síndrome metabólico en el 2006. La obesidad central es un

elemento esencial en esta definición, con diferentes rangos de circunferencia de la cintura, establecidos para diferentes grupos raciales/étnicos:

- Circunferencia de la cintura incrementada, con puntos de corte étnicos específicos (46).

Adicional a cualquiera de los dos siguientes (46):

- Triglicéridos >150 mg/dL o tratamiento para triglicéridos elevados.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento para bajar el HDL.
- Presión sanguínea sistólica > 130, o presión sanguínea diastólica > 85, o tratamiento para la hipertensión.
- Glucosa plasmática en ayunas > 100 mg/dL o diagnóstico previo de diabetes tipo 2; un test de tolerancia de glucosa oral se recomienda para pacientes con glucosa plasmática en ayunas elevada, pero no es requerido.

### *2.3.1.3 Comparación de los criterios al definir las poblaciones*

Utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición en su base de datos 1999 a 2002, el 39 por ciento de adultos estadounidenses cumplen los criterios de la IDF para síndrome metabólico, comparado con el 34.5 por ciento al usar el criterio del ATP III. Las dos definiciones se traslapan en el 93 por ciento de los sujetos en determinar la presencia o ausencia del síndrome metabólico. Al aplicarlo en población urbana en los Estados Unidos, el criterio de la IDF categoriza de 15 a 20 por ciento más adultos con síndrome metabólico que el criterio del ATP III (47-50).

El valor relativo de las diferentes definiciones del síndrome metabólico en términos de prognosis y manejo aparecen similares.

Las definiciones de la OMS, ATP III e IDF incluyen la diabetes tipo 2 como rasgos del síndrome. No todos los expertos están de acuerdo que la diabetes tipo 2 sea parte de la definición, puesto que la importancia del síndrome es que identifica a pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar diabetes. La mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 tienen características del síndrome metabólico, en el que identifica a aquellos en

mayor riesgo de complicaciones macrovasculares pero no microvasculares. El manejo de pacientes con diabetes tipo 2 debe seguir guías clínicas, aunque respondan o no a los criterios para síndrome metabólico (50).

#### *2.3.1.4 Otros marcadores potenciales*

El síndrome metabólico ha sido reconocido como un estado proinflamatorio y protrombótico, asociado con niveles elevados de proteína C reactiva, interleucina (IL)-6 e inhibidor del activador plasminógeno (PAI)-1. Los marcadores inflamatorios y protrombóticos son asociados con un riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular subsecuente y diabetes tipo 2, aunque los marcadores de adipoquinas e inflamatorios explican solamente una parte pequeña de la asociación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por enfermedad coronaria en un solo estudio. Adicionalmente, una asociación causal entre la PCR elevada y el síndrome metabólico no fue demostrado en un estudio de pacientes con fenotipo asociado con el síndrome metabólico y niveles de PCR (51).

El valor de medir o tratar los marcadores de la función inflamatoria o vascular en el establecimiento del síndrome metabólico es desconocido. El uso de estos marcadores debe considerarse para propósitos clínicos solo en el plano de asegurar y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las guías AHA/CDC (Asociación del Corazón Americana / Centro de Control de Enfermedades por sus siglas en inglés), hacen énfasis en que las pruebas de PCR todavía pertenecen a la categoría de optativas, con base en juicio clínico más que recomendarlas de forma rutinaria, porque la magnitud de su poder predictivo independiente todavía permanece incierto (52).

#### 2.3.2 Prevalencia y factores de riesgo

La prevalencia del síndrome metabólico, como fue definido por el criterio ATP III 2001, fue evaluado en 8814 adultos en los Estados Unidos participando en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III por sus siglas en inglés, 1988 a 1994). La prevalencia completa fue del 22 por ciento, con un incremento dependiente de la edad. Los mexicano – americanos tienen la más alta prevalencia ajustada a la edad.

Entre los afro–americanos y mexicano–americanos, la prevalencia fue más elevada en mujeres que en hombres. Los datos de NHANES 1999 a 2000 demuestran que la prevalencia ha seguido incrementando particularmente en mujeres (47).

El incremento en el síndrome metabólico se está convirtiendo en algo común. Usando datos de la base de datos de NHANES 1999 a 2002, el 34.5 por ciento de los participantes respondieron al criterio del ATP III para síndrome metabólico comparado con el 22 por ciento en NHANES III (1988 a 1994). Adicionalmente, el síndrome metabólico, definido por el criterio ATP III revisado en 2005, fue estimado en 3323 participantes del estudio del corazón de Framingham, dentro de edades de 22 a 81, que no tenían diabetes o enfermedad cardiovascular, en el examen de base en los años 1990 tempranos. Como base, la prevalencia del síndrome metabólico fue de 26.8 por ciento en hombres y 16.6 por ciento en mujeres. Después de ocho años de seguimiento, hubo un ajuste en edad del 56 por ciento de incremento de prevalencia en los hombres y en las mujeres hubo un 47 por ciento de incremento (47).

En la cohorte del estudio de corazón de Framingham, un incremento de peso de 2.25 kg o más durante 16 años fue asociado con un incremento del 21 al 45 por ciento en el riesgo de desarrollar el síndrome. Una circunferencia grande de cintura sola identifica hasta un 46 por ciento de individuos que desarrollarán el síndrome metabólico en cinco años (50-52).

La prevalencia del rápido incremento de obesidad en adultos en los Estados Unidos puede llevar a mayores tasas del síndrome metabólico en el futuro cercano, resaltando la importancia de prevenir la obesidad y mejorando los niveles de actividad física (53).

#### *2.3.2.1 Otros factores*

Adicional a la edad, raza y peso, hay otros factores asociados con un incremento del riesgo de síndrome metabólico, en NHANES III y estos son: estado posmenopáusico, fumar, bajos ingresos familiares, dieta alta en carbohidratos, ningún consumo de alcohol e inactividad física. El estudio de Framingham revela que el

consumo de bebidas no alcohólicas también fue asociado con un riesgo incrementado de desarrollar rasgos metabólicos adversos del síndrome metabólico. El uso de medicamentos antipsicóticos atípicos, especialmente la clozapina, aumentan significativamente el riesgo del síndrome metabólico. Adicionalmente, una pobre condición cardiorrespiratoria es un predictor fuerte e independiente de síndrome metabólico tanto en hombres como en mujeres (47).

Una historia familiar de síndrome metabólico incrementa el riesgo, y los factores genéticos pueden ser relacionados con hasta el 50 por ciento de los niveles de variación de rasgos de síndrome metabólico en los descendientes (54).

### 2.3.3 Implicaciones clínicas

El síndrome metabólico es un importante factor de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la implicación clínica clave de un diagnóstico de síndrome metabólico es la identificación para un paciente que necesita una modificación drástica en su estilo de vida principalmente enfocada a la reducción de peso y al incremento de actividad física (55).

#### *2.3.3.1 Identificación de pacientes en un riesgo metabólico alto*

Los proveedores de cuidados a la salud debieran estimar a los individuos con riesgo metabólico a través de visitas clínicas rutinarias. Las guías clínicas de la Sociedad Endocrina sugieren la evaluación a intervalos de tres años a individuos con uno o más factores de riesgo. La estimación debiera incluir la medición de la presión arterial, circunferencia de la cintura, perfil lipídico en ayunas y glucosa en ayunas (56).

En pacientes identificados con el síndrome metabólico la intervención agresiva en el estilo de vida (reducción de peso, actividad física) es garantía para reducir los riesgos de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La estimación de riesgo a 10 años para la enfermedad cardiovascular, usando un algoritmo estimado de riesgo, tal como SCORE (Escala de Riesgo Framingham por sus siglas en inglés) es útil en señalar a los

individuos para la intervención médica, para disminuir la presión arterial y el colesterol (56).

#### *2.3.3.2 Riesgo de diabetes tipo 2*

Los estudios observacionales prospectivos demuestran una fuerte asociación entre el síndrome metabólico y el riesgo subsecuente de desarrollar diabetes tipo 2. En un meta-análisis de 16 estudios de cohorte multiétnicos, el riesgo relativo de desarrollar diabetes estuvo en el rango de 3.53 a 5.17 dependiendo de la definición de síndrome metabólico y de la población en estudio. Como ejemplo, en un análisis de 890 indios Pima, 144 desarrollaron diabetes dentro de cuatro años de seguimiento. El síndrome metabólico incrementó el RR (riesgo relativo) para diabetes incidental de acuerdo a las definiciones de ATP III y de la OMS. Esta diferencia remarca la importancia de la resistencia a la insulina (una característica requerida para la definición de la OMS) en la patogénesis de diabetes tipo 2 (56).

En varias cohortes, el riesgo de diabetes incrementó con el incremento del número de componentes del síndrome metabólico. Mientras que el síndrome metabólico predice un riesgo aumentado para diabetes, no está claro si esto agrega información importante. En un estudio de cohorte prospectivo de 5842 adultos australianos, el síndrome metabólico (según todas las definiciones) no fue superior en glucosa sanguínea en ayunas, o una predicción publicada sobre diabetes (incluyendo edad, género, etnicidad, glucosa sanguínea en ayunas, presión arterial sistólica, colesterol HDL, índice de masa corporal (IMC) e historia familiar) en identificar individuos que desarrollaron diabetes (57).

#### *2.3.3.3 Riesgo de enfermedad cardiovascular*

Tres metanálisis, que incluyeron a muchos de los mismos estudios, encontraron que el síndrome metabólico incrementa el riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular (riesgo relativo de 1.53 a 2.18) y todos causan mortalidad (RR de 1.27 a 1.6) (58).

El riesgo aumentado aparece estar relacionado con el factor de riesgo agrupado o la resistencia a la insulina asociada con el síndrome metabólico más que simplemente a la obesidad. Esto se ilustra con los siguientes estudios:

- En un estudio de población de Framingham, la gente obesa sin síndrome metabólico no tenía un riesgo significativo de diabetes o enfermedad cardiovascular. La gente obesa con el síndrome metabólico tenía un riesgo incrementado en 10 veces para diabetes y un riesgo incrementado en dos veces para enfermedad cardiovascular, relativa a gente con peso normal sin el síndrome metabólico. La gente con peso normal que coincidía con el criterio de ATP III revisado en el 2005 para el síndrome metabólico, tenía un riesgo incrementado en dos veces para la diabetes y un riesgo incrementado tres veces para la enfermedad cardiovascular (55).
- En un estudio de 211 hombres y mujeres moderadamente obesos (IMC 30 a 35), la sensibilidad a la insulina variaba en seis veces, y aquellos con el mayor grado de resistencia a la insulina tenían los niveles más elevados en presión arterial, concentraciones de triglicéridos, niveles de azúcar en sangre en ayunas y luego de dos horas de una prueba de glucosa, y las concentraciones más bajas de HDL a pesar de niveles iguales de obesidad (55).

Por lo tanto, no todos los individuos moderadamente obesos tienen el mismo riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o diabetes; los riesgos difieren como una función de sensibilidad a la insulina, con los individuos obesos, resistentes a la insulina, a mayor riesgo (55).

El riesgo también está relacionado con enfermedad cardiovascular subclínica subyacente (al medirla con ECG, ecocardiografía, ultrasonido de la carótida y presión arterial tobillo braquial) en individuos con síndrome metabólico. En el estudio de Framingham sobre descendientes, 51 por ciento de 581 participantes con síndrome metabólico tenían enfermedad cardiovascular subclínica, y el riesgo de que se manifestara la enfermedad en estos individuos, era mayor que en individuos con síndrome metabólico sin enfermedad cardiovascular subclínica. La enfermedad cardiovascular subclínica era también predictiva en sujetos con enfermedad cardiovascular manifiesta sin síndrome metabólico (55).



Mientras el síndrome metabólico predice riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular, no está claro si esto agrega información adicional importante. Como ejemplos:

- Triglicéridos elevados y niveles bajos de colesterol HDL, eran fuertes predictores de eventos vasculares en la presencia de síndrome metabólico (por criterio ATP III) en un estudio prospectivo de una población de pacientes con enfermedad coronaria arterial determinada angiográficamente (55).
- La escala de riesgo de Framingham fue un mejor predictor de CHD e infarto que el síndrome metabólico (el criterio ATP III con obesidad definido por una elevada IMC más que la circunferencia de la cintura), en un estudio prospectivo de 5128 hombres británicos entre 40 a 59 años seguido durante 20 años (55).
- Los niveles bajos de colesterol HDL y presión arterial elevada fueron mejores predictores de CHD que el síndrome metabólico en un estudio prospectivo de 2737 hombres de la misma cohorte (55).

#### *2.3.3.4 Otras asociaciones*

El síndrome metabólico también ha sido asociado con varios trastornos relacionados con la obesidad, los que incluyen (56-61):

- Enfermedad del hígado graso con esteatosis, fibrosis y cirrosis.
- Colangiocarcinoma hepatocelular e intrahepático.
- Insuficiencia renal crónica (definido como tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>) y microalbuminuria. En un reporte de NHANES III, el síndrome metabólico en un análisis multivariado aumentaba significativamente el riesgo tanto de enfermedad renal crónica, como de microalbuminuria. El riesgo de ambas complicaciones aumentaba con el número de componentes en el síndrome metabólico. En un estudio prospectivo de cohorte, el 10 por ciento de individuos con síndrome metabólico como base posteriormente desarrollaron IRC comparado con el 6 por ciento entre los que no tenían síndrome metabólico.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Trastorno respiratorio del sueño, incluyendo apnea obstructiva del sueño.

- Hiperuricemia y gota.

Varios componentes del síndrome metabólico, incluyendo la hiperlipidemia, hipertensión y diabetes, han sido asociados con un riesgo incrementado de deterioro cognitivo y demencia. El síndrome metabólico (cuando se asocia con un alto nivel de inflamación) también puede estar asociado con el deterioro cognitivo en ancianos (7, 61).

#### 2.3.4 Tratamiento

En el año 2001, la ATP III recomendó dos metas terapéuticas mayores en pacientes con síndrome metabólico. Estas metas fueron reforzadas por un reporte de la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional de Salud y por guías clínicas de la Sociedad Endocrina:

- Tratar las causas subyacentes (sobrepeso/obesidad e inactividad física) intensificando el manejo del peso y aumentando la actividad física (55, 61).
- Tratar los factores de riesgo cardiovascular si persisten a pesar de las modificaciones en el estilo de vida (55, 61).

No existe evidencia directa de que intentar la prevención de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular tratando el síndrome metabólico, sea tan efectivo como lograr las metas enumeradas con anterioridad. Es posible tratar la resistencia a la insulina con fármacos que estimulan la acción de la insulina (eg, tiazolidinedionas y metformina). Sin embargo, mejorar los resultados con tal aproximación, comparado con la reducción de peso y el ejercicio por sí solos, no ha sido bien apoyado por estudios clínicos (55).

##### *2.3.4.1 Modificación del estilo de vida*

La prevención o la reducción de la obesidad, particularmente la obesidad abdominal, es la meta terapéutica principal en pacientes con el síndrome metabólico. Esto se puede ampliar en un estudio observacional CARDIA (53).

La reducción de peso se logra en forma óptima en un abordaje multimodal que incluye dieta, ejercicio y posiblemente terapia farmacológica.

#### 2.3.4.2 Dieta

Varios tipos de dieta han sido promovidos para el tratamiento del síndrome metabólico. La mayoría de pacientes con este síndrome tienen sobrepeso, y la reducción de peso, que mejora la sensibilidad a la insulina, es un resultado importante de cualquier dieta. Se recomiendan los siguientes esquemas de dieta:

- La dieta mediterránea puede ser beneficiosa. En un estudio comparando la dieta mediterránea (alta en frutas, vegetales, nueces, granos enteros y aceite de oliva) con una dieta prudente baja en grasas, los sujetos en el grupo de la dieta mediterránea tuvieron mayor pérdida de peso, presión arterial más baja, mejora en los perfiles de lípidos, mejora en la resistencia a la insulina y más bajos niveles de marcadores de la inflamación y función endotelial (57).
- La dieta DASH (ingesta diaria de sodio limitada a 2400 mg, y más elevada en ingesta diaria de lácteos que la dieta mediterránea) comparada con una dieta de reducción de peso con énfasis en escoger alimentos sanos, resultó en una gran mejoría en triglicéridos, presión arterial diastólica y glucosa en ayunas, aún después de controlar la pérdida de peso (57).
- Alimentos con un índice glicémico bajo pueden mejorar la glicemia y la dislipidemia. Una dieta que es baja en índice glicémico/carga glicémica, sustituyendo granos refinados con granos enteros, frutas y vegetales y eliminando las bebidas altamente glicémicas, puede ser benéfica para pacientes con el síndrome metabólico. El impacto del índice de glicemia en sí en contraposición con el incremento en alimentos altos en fibra que acompaña a la dieta del índice glicémico bajo, es incierto (57).

#### 2.3.4.3 Ejercicio

El ejercicio puede ser benéfico más allá de su efecto en la pérdida de peso por remover la grasa abdominal en forma más selectiva, al menos en las mujeres. Las guías actuales de actividad física recomiendan regímenes de ejercicios prácticos, regulares y moderados. El ejercicio estándar recomendado es un mínimo diario de 30 minutos de

actividad física de intensidad moderada (tal como caminar rápido). Aumentar el nivel de actividad física parece mejorar más el efecto benéfico (57).

El retirar el tejido adiposo por liposucción no mejora la sensibilidad a la insulina o los factores de riesgo para la enfermedad coronaria, sugiriendo que el balance de energía negativo inducido por la dieta y el ejercicio son necesarios para alcanzar los beneficios metabólicos de la pérdida de peso (57).

#### *2.3.4.4 Prevención de diabetes mellitus 2*

Aunque no aborda directamente el síndrome metabólico, las pruebas clínicas han demostrado que las modificaciones en el estilo de vida pueden sustancialmente reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y los niveles de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes de riesgo incrementado (61).

En el Programa de Prevención de Diabetes (DPP por sus siglas en inglés), 3234 sujetos obesos con glicemia en ayunas deficiente o intolerancia a la glucosa, fueron asignados al azar a uno de los siguientes grupos:

- Cambio intensivo en el estilo de vida con la mira de reducir el peso en un 7 por ciento a través de una dieta baja en grasa y ejercicio por 150 minutos a la semana (61).
- Tratamiento con metformina (850 mg dos veces al día) e información sobre dieta y ejercicio (57, 61).
- Placebo e información sobre dieta y ejercicio.

A un promedio de tres años de seguimiento, menos pacientes del grupo de estilo de vida intensivo desarrollaron diabetes (14 contra 22 y 29 por ciento en los grupos de metformina y placebo respectivamente). El síndrome metabólico (usando el criterio de ATP III) estuvo presente en el 53 por ciento de los participantes del Programa de Prevención de la Diabetes (DPP por sus siglas en inglés) como base. En el resto de sujetos (n=1523), tanto los de la intervención en el estilo de vida intensivo como los de la terapia con metformina, redujeron el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (tres años de incidencias acumuladas de 51, 45 y 34 por ciento en los grupos de placebo, metformina y estilos de vida, respectivamente) (55).

#### 2.3.4.5 Agentes Hipoglucemiantes Orales

Entre los agentes hipoglucemiantes orales usados para tratar diabetes tipo 2, la metformina y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona) mejoraron la tolerancia a la glucosa en parte al aumentar la sensibilidad a la insulina. El papel de estos agentes en pacientes con síndrome metabólico, para prevenir la diabetes, no ha sido definitivamente establecido, y más aún, la rosiglitazona ha sido retirada del mercado.

- La metformina puede prevenir o retardar el desarrollo de la diabetes en sujetos con deterioro en la tolerancia a la glucosa. En el estudio del DPP descrito anteriormente, la terapia con metformina más las instrucciones sobre la dieta y ejercicio fueron asociados con una reducción del 31 por ciento en el riesgo de desarrollar diabetes comparado con placebo (a los tres años, la diabetes se desarrolló en 22 contra 29 por ciento); sin embargo, la metformina fue menos efectiva que la modificación intensiva en el estilo de vida (la diabetes se desarrolló en 22 contra 14 por ciento). Tanto la intervención en el estilo de vida intensivo como la terapia con metformina, fueron efectivos para la prevención del síndrome metabólico en pacientes que no tenían el síndrome como base (57).
- La metformina puede reducir la incidencia de diabetes relacionada con puntos finales. En un análisis de un subgrupo en un Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS por sus siglas en inglés), la metformina fue asociada con reducciones significativas en cualquier punto final relacionado con la diabetes (muerte súbita, hipo o hiperglicemia causante de muerte, infarto al miocardio, angina, insuficiencia cardíaca, infarto, fallo renal, amputación, retinopatía, ceguera en un ojo o extracción de catarata) y todos causan mortalidad comparado con la terapia convencional con dieta (57).

No existen datos de metas de control glicémico en pacientes con síndrome metabólico que no son diabéticos. Las recomendaciones actuales son el tratar la glicemia en ayunas deficiente y la intolerancia a la glucosa con una pérdida de peso entre el 5 y el 10 por ciento del peso base, por lo menos 30 minutos al día de actividad física moderadamente intensa, y una terapia dietética con un bajo consumo de grasas saturadas, grasas trans, colesterol y azúcares simples, e incremento en la ingesta de frutas, vegetales y granos enteros (57).

Una prevención por fármacos de rutina para la diabetes, con cualquier agente, no es recomendada. Sin embargo, la metformina podría ser considerada para ciertos individuos tanto con glicemia en ayunas deficiente como con intolerancia a la glucosa.

#### *2.3.4.6 Reducción de riesgo cardiovascular*

La reducción de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular incluye tratamiento para la hipertensión, dejar de fumar, control en los pacientes con diabetes, y bajar el colesterol sérico de acuerdo a las guías recomendadas (58).

#### *2.3.4.7 Disminución en los lípidos*

El ATP III recomienda una meta de colesterol sérico LDL de menos de 100 mg/dL, para la prevención secundaria en pacientes con diabetes tipo 2, y posteriores estudios han sugerido una meta más agresiva de menos de 80 mg/dL con un régimen que incluya la administración de una estatina (58).

La evidencia actual no apoya al síndrome metabólico como un riesgo coronario equivalente en términos de metas para el manejo de lípidos. Sin embargo, en pacientes con colesterol sérico elevado LDL y enfermedad coronaria establecida en la prueba 4S de bajar lípidos con simvastatina, aquellos con características del síndrome metabólico (el cuartil más bajo de colesterol HDL y el cuartil más alto para triglicéridos) tenían ambos el riesgo más elevado de eventos coronarios mayores y el beneficio más grande (48 por ciento de reducción) de la terapia con estatinas. El tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria conocida y el síndrome metabólico con atorvastatina 80 mg, comparado con atorvastatina 10 mg, disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares a cinco años (58).

#### *2.3.4.8 Tratamiento antihipertensivo*

Existen datos conflictivos sobre si los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los bloqueadores de receptores de angiotensina II usados para tratar la

hipertensión en diabetes tipo 2, pueden también ayudar a reducir la resistencia a la insulina (58).

El control de la hipertensión es importante en los pacientes con diabetes mellitus. La meta en presión sanguínea puede ser algo menor que la de la población en general y varía con la presencia o ausencia de nefropatía diabética con proteinuria. No está claro si la meta menor aplica para pacientes con síndrome metabólico, pero puede ser razonable tal mira para alcanzar esa meta (57).

El valor de los inhibidores de ECA y ARAll en pacientes hipertensos con síndrome metabólico que no tienen enfermedad cardiovascular o diabetes es desconocido (57, 58).

#### 2.3.5 Una mirada crítica al Síndrome Metabólico

La Asociación Americana de la Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes publica una declaración conjunta haciendo surgir preguntas respecto sobre si los componentes del síndrome metabólico, como fue definido anteriormente, justifica que sea clasificado como un “síndrome” verdadero.

- Hay poca claridad en la definición, con criterios diferentes entre la ATP, la OMS, y otras definiciones; muchos estudios publicados usan modificaciones posteriores para clasificar a los sujetos con el síndrome metabólico (56).
- Muchos fenotipos diferentes incluidos dentro del síndrome metabólico, con indicaciones para diferenciar las estrategias de tratamiento. Como un ejemplo, un paciente con una gran circunferencia de cintura, triglicéridos altos, y glucosa en ayunas elevada, necesitaría ser manejado de manera diferente que un paciente con presión arterial elevada, bajo HDL y triglicéridos altos. (56)
- Falta de evidencia base consistente para establecer los umbrales de los varios componentes de las definiciones (56).
- Incluir a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínica o diabetes, como parte del síndrome que se intenta definir como riesgo para estas enfermedades (56).

- Una patogénesis incierta uniendo los componentes del síndrome; la resistencia a la insulina puede no incluir todos los factores, y no es un hallazgo consistente en algunas definiciones (56).
- Otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular que no son componentes del síndrome metabólico, tales como marcadores de la inflamación, pueden tener igual o mayor presencia en el riesgo (56).
- El riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con el síndrome metabólico no ha demostrado ser mayor que la suma de los componentes individuales (55, 56).

La debilidad crítica del planteamiento actual del síndrome metabólico consiste en que el tratamiento del síndrome no es diferente al tratamiento para cada uno de sus componentes. Virtualmente todos concuerdan en que agrupar a los factores de riesgo para la diabetes y la enfermedad cardiovascular es un fenómeno real. Todos concuerdan en que la presencia de un componente del síndrome metabólico puede llevar a la evaluación de los otros factores de riesgo. Si se ganan beneficios para el paciente al diagnosticarlos con un síndrome con características o un valor predictivo tan incierto, permanece como una pregunta abierta. La recomendación consiste en tratar los factores de riesgo individuales cuando estén presentes y prescribir cambios terapéuticos en el estilo de vida y el manejo del peso en pacientes obesos con múltiples factores de riesgo (55-57).

#### 2.4 Comparación entre otros antipsicóticos y clozapina

El resultado de una vasta comparación de estudios, ha proveído de información importante acerca de la efectividad de los antipsicóticos de segunda generación y cómo se comparan con los de primera generación. El estudio más grande fue del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (por sus siglas en inglés NIMH) llamado CATIE (siglas de Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness; al español es el Estudio clínico de antipsicóticos de efectividad de intervención). En la primera fase del estudio, 1493 pacientes fueron asignados de forma aleatorizada en doble ciego a olanzapina (7.5 a 30 mg por día), perfenazina (8 a 32 mg por día), quetiapina (200 a 800 mg por día), risperidona (1.5 a 6.0 mg por día), o ziprasidona (40 a 160 mg al día) por hasta 18 meses. El resultado primario fue el tiempo en que los pacientes permanecieron con su fármaco asignado. 74% de los pacientes discontinuaron su tratamiento asignado por los 18 meses completos (62-64). Al comparar los distintos fármacos, la proporción que permaneció con su agente asignado fue similar,



aunque la olanzapina tuvo una ventaja estadística significativa. Los rangos de discontinuación fueron de 65% para olanzapina, 75% para perfenazina, 82% para quetiapina, 74% para risperidona y 79% para la ziprasidona. Los pacientes que interrumpieron su medicamento de fase I podrían ser aleatorizados a otras condiciones. Los individuos que discontinuaban la perfenazina podían ser aleatorizados a olanzapina, quetiapina o risperidona. Los pacientes que discontinuaban el antipsicótico por poca tolerancia podían ser aleatorizados a ziprasidona, quetiapina, olanzapina o risperidona. Los pacientes que discontinuaban el medicamento por falta de eficacia, podían ser aleatorizados a clozapina, risperidona, olanzapina o quetiapina (62-64).

El estudio CATIE tuvo algunas limitantes. Los pacientes que entraron al estudio probablemente no eran representativos de los pacientes típicos que reciben el tratamiento en el ambiente clínico. En promedio los pacientes habían estado enfermos por más de 15 años y habían recibido múltiples pruebas con antipsicóticos de segunda generación, sin encontrar un agente con una respuesta satisfactoria completa. Esto sugiere que los pacientes eran aquellos que eran únicamente respondedores parciales a los antipsicóticos. Además, los pacientes con disquinesia tardía no fueron asignados a perfenazina, de esta forma tal vez se le dio ventaja a este antipsicótico de primera generación (64).

La efectividad comparativa de los antipsicóticos de primera y segunda generación fue evaluada en el estudio CUTLASS (siglas en inglés de Estudio de utilidad de costo de los últimos antipsicóticos en esquizofrenia) del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. El estudio aleatorizó a 227 pacientes con esquizofrenia a ya sea un antipsicótico de primera o de segunda generación. Aunque el tratamiento fue de etiqueta abierta, los registradores de la respuesta clínica eran ciegos. Previo a la aleatorización, el psiquiatra del paciente seleccionaba un antipsicótico de primera o segunda generación al que el individuo sería asignado. El antipsicótico de primera generación más común fue la sulpirida, el cual fue seleccionado para 49% de los pacientes en el grupo de antipsicóticos de primera generación. No hubo diferencia significativa entre los pacientes tratados con antipsicóticos de primera y segunda generación en cuanto al punteo en la Escala de calidad de vida, el instrumento primario de resultados. Además, 136 pacientes que respondieron de forma deficiente a prueba con dos antipsicóticos previos, fueron aleatorizados a ya sea clozapina o a algún antipsicótico de segunda generación seleccionado previo a la aleatorización. Los

pacientes que recibieron clozapina demostraron una mejoría clínica mayor que los pacientes que recibieron otro antipsicótico de segunda generación (62, 63).

Estos dos estudios así como otros meta análisis, han proveído de información importante acerca de la efectividad relativa de los antipsicóticos. Éstos sugieren que no hay diferencia significativa en cuanto a efectividad entre los antipsicóticos de primera y segunda generación. La contribución del estudio CUTLASS está limitada por el uso de la sulpirida, la cual no es comercializada en algunos países como Estados Unidos. El CATIE provee información valiosa acerca de los efectos adversos de una forma comparativa de los fármacos en el estudio. Los estudios han sido utilizados para apoyar que hay poca justificación para utilizar antipsicóticos más caros de segunda generación sobre los de primera generación. Desde el punto de vista de la literatura revisada, las ventajas importantes de los agentes más nuevos son, su tendencia reducida de causar efectos extrapiramidales agudos y la posibilidad de que estos reducen la disquinesia tardía. La baja prevalencia de acatisia y parkinsonismos explica la razón de que varios pacientes se sienten mejor con antipsicóticos de segunda generación (66, 67).

Ambos estudios indican que la clozapina tiene ventajas de eficacia importantes para pacientes que responden de manera pobre a otros antipsicóticos. Esto indica que los pacientes no pueden ser catalogados como malos respondedores al tratamiento hasta que hayan tenido una prueba adecuada con clozapina (68).

Un estudio realizado en Tennessee evaluó el riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca en una amplia población de pacientes. Aunque el estudio no pudo explicar la causa de las muertes, se encontró en la literatura revisada que lo más probable por arritmias ventriculares que ocurren cuando los fármacos bloquean los canales de potasio y prolongan la repolarización cardíaca. El estudio encontró que ambos los antipsicóticos de primera y segunda generación están asociados a riesgo incrementado y que los fármacos más nuevos tiene un riesgo mayor aun. El rango de incidencia para los antipsicóticos de segunda generación fueron 3.67 para la clozapina; 2.91 para la risperidona; 2.04 para la olanzapina; y para la quetiapina 1.88. El estudio no pudo evaluarlos riesgos para la ziprasidona, aripiprazol y la paliperidona. El riesgo de muerte cardíaca incrementan con la edad y la dosis del medicamento administrada. Los hallazgos apuntan a un riesgo relativamente bajo de muerte

cardiaca, aunque el riesgo es mayor que el riesgo de muerte por agranulocitosis con la clozapina. Los clínicos deben considerar obtener electrocardiogramas antes y después de tratar pacientes con cualquier antipsicótico. Un intervalo QT prolongado indica que el paciente está en riesgo (69).

### **III. OBJETIVOS**

- Determinar la prevalencia de leucopenia en base a análisis de hematología y frote periférico, en pacientes bajo tratamiento con clozapina.
- Determinar la prevalencia de cambios metabólicos (hiperglicemia e hipertrigliceridemia) en base a análisis de perfil lipídico y hemoglobina glicosilada, en pacientes bajo tratamiento con clozapina.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo. El estudio se realizó dentro de los años 2014 y 2015, haciendo la extracción de muestra sanguínea para su análisis en el mes de agosto del 2014.

### **4.2 UNIVERSO**

Se realizó en un universo finito de cuarenta y nueve pacientes de la clínica de grupos especiales de consulta externa de Hospital Nacional de salud Mental de la ciudad de Guatemala. No se hizo muestreo.

Treinta y cinco pacientes recibían el tratamiento con el fármaco clozapina mientras que catorce de ellos no. Los pacientes que no recibían tratamiento con clozapina eran tratados con antipsicóticos distintos a éste, de reciente inicio pero mayor a 1 mes. Los antipsicóticos que usaron los pacientes del grupo sin clozapina, y sus dosis, fueron los siguientes: olanzapina (5-10mg), quetiapina (300-600mg) y haloperidol (5-10mg).

### **4.3 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Rango de edad de 18 a 60 años.
- Fueran tratados con clozapina a dosis terapéuticas (200-600mg).
- Poseyeran criterios clínicos para ser candidatos a utilizar clozapina.
- Que hubiesen recibido medicamento antipsicótico por mínimo de un mes.

### **4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Si utilizaran otro medicamento no antipsicótico que produjera mismos efectos adversos (por ejemplo carbamazepina).
- Que padecieran cuadro fisiopatológico previo que produjera leucopenia o cambios metabólicos (como inmunodeficiencias o diabetes mellitus).
- Que presentaran mala adherencia al tratamiento (cumplimiento menor al 80%).

#### 4.5 VARIABLES

- Uso de medicamento clozapina.
- Leucopenia
- Hiperglicemia
- Hipertrigliceridemia

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>USO DE CLOZAPINA</b>	Antipsicótico de segunda generación	Uso de medicamento	Cualitativa	Nominal	
<b>LEUCOPENIA</b>	La neutropenia se define como un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) <1500/microL.	Medición de leucocitos en hematología	Cuantitativa	Continua	Glóbulos /microL
<b>HIPERGLICEMIA</b>	Glicemia $\geq$ a 126 mg/dl o HbA <sub>1</sub> C $\geq$ a 6.5%	Medición de glicemia o HbA <sub>1</sub> C en muestra sanguínea	Cuantitativa	Continua	Para glicemia mg/dl o para HbA <sub>1</sub> C porcentaje
<b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>	Triglicéridos séricos $\geq$ 150 mg/dL o tratamiento con fármacos para triglicéridos elevados	Medición de triglicéridos en muestra sanguínea	Cuantitativa	Continua	mg/dl

#### **4.6 PROCEDIMIENTO**

Para la recolección de información respecto a leucopenia, y cambios metabólicos se realizaron a las muestras sanguíneas obtenidas: hematología completa, glicemia y perfil de lípidos. Dichas pruebas se realizaron en el laboratorio clínico del Hospital Nacional de Salud Mental. La medición de la hemoglobina glicosilada se realizó en el laboratorio de medicina nuclear del Hospital Roosevelt (ver en sección de anexos especificaciones de equipo). Los frotos periféricos fueron analizados entre el año 2014 y 2015 por el director de la Unidad de Oncología Pediátrica, el Dr. Federico Antillón, especialista en Hemato-oncología pediátrica. Se analizaron los resultados obtenidos y registrados en una base de datos por medio del programa Microsoft® Excel. De esta forma se pudieron interpretar por el investigador y ser reportados en gráficas y tablas por medio de porcentajes.

#### **4.7 ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio contó con la aprobación del Comité de ética del Hospital Nacional de Salud Mental de Guatemala (ver anexos para autorización del mismo). Previo a extracción de la muestra sanguínea se contó con el consentimiento informado firmado por cada paciente (ver sección de anexos para formato del mismo).

Entre los riesgos inmediatos para los pacientes de quienes se obtuvo la muestra sanguínea, hubo dolor en el sitio de venopunción, y sangrado. Se realizó dicha venopunción por personal capacitado y con experiencia para dicho procedimiento. Se contó con analgésicos para proporcionar a pacientes si hubiese mucho dolor, y se hizo presión durante un tiempo suficiente en el sitio de extracción de la muestra para lograr hemostasia. Como riesgo mediato, existió el riesgo de infección de sitio de venopunción. Para evitar esto, se realizó el procedimiento tomando en cuenta normas de asepsia y antisepsia previa.

## V. RESULTADOS

De los 35 pacientes tratados con clozapina, 26 pacientes participaron en el estudio. Veinte de género masculino y seis de género femenino. Dos no participaron por cumplir con criterios de exclusión (uno utilizaba carbamazepina y otro tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2), cuatro presentaron ausentismo los días de extracción de la muestra y tres de ellos no desearon participar en estudio. De los 14 pacientes sin tratamiento con clozapina, participaron todos. La procedencia de los pacientes en su mayoría fue de la ciudad capital.

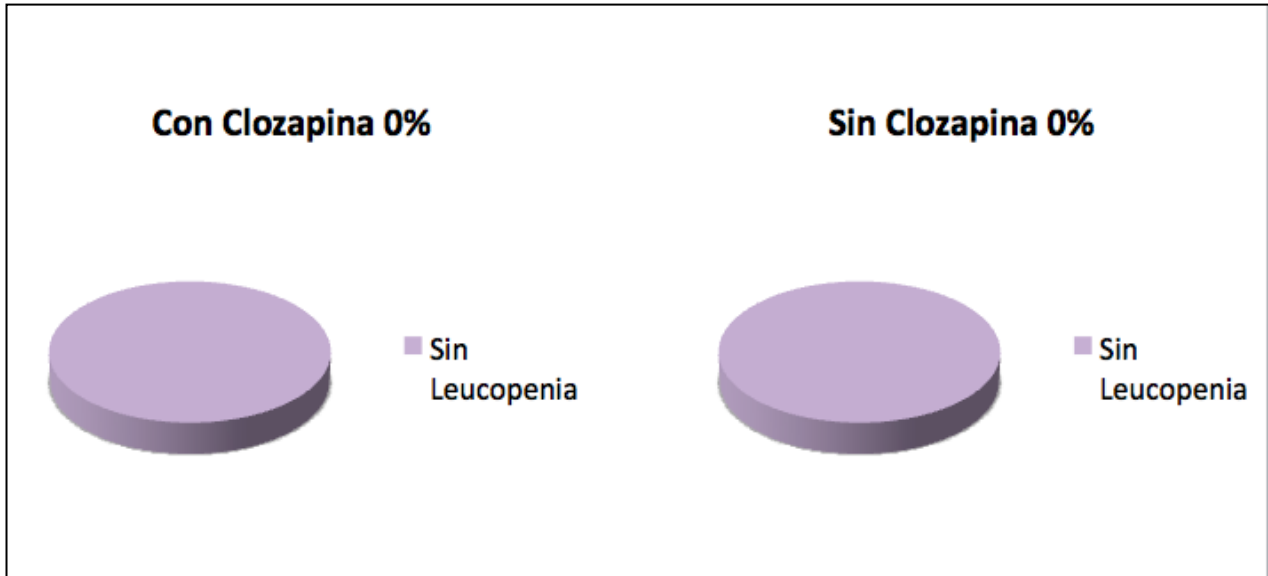
Respecto a los datos obtenidos de la medición de leucocitos en los pacientes, el porcentaje de leucopenia encontrada fue de 0% tanto en el grupo bajo tratamiento con clozapina como para los pacientes sin el fármaco (ver gráfica 1). Se obtuvo el porcentaje de pacientes con hiperglicemia e hipertrigliceridemia por medio de la medición de triglicéridos y glucosa sérica. En los pacientes tratados con clozapina, se obtuvo un porcentaje de 34.61 % y 53.85% para hiperglicemia e hipertrigliceridemia, respectivamente (ver gráfica 2 y 3). El número de pacientes tratados con clozapina que presentaron lo descrito se presentan en la tabla 1. En los pacientes no tratados con clozapina se obtuvo un porcentaje de 14.28% y 85.71 % para hiperglicemia e hipertrigliceridemia, respectivamente (ver gráfica 2 y 3). El número de pacientes no tratados con clozapina que presentaron lo descrito se presentan en la tabla 2. En los frotis periféricos realizados a las muestras obtenidas de pacientes tratados con clozapina se encontraron datos esporádicos e incidentales de anisocitosis, poiquilocitosis, drepanocitosis, trombocitopenia y macroplaquetas. No se realizaron frotis periféricos en las muestras obtenidas de pacientes no tratados con clozapina por no presentar indicación.

**Tabla 1**  
**Pacientes bajo tratamiento con clozapina con leucopenia o cambios metabólicos**

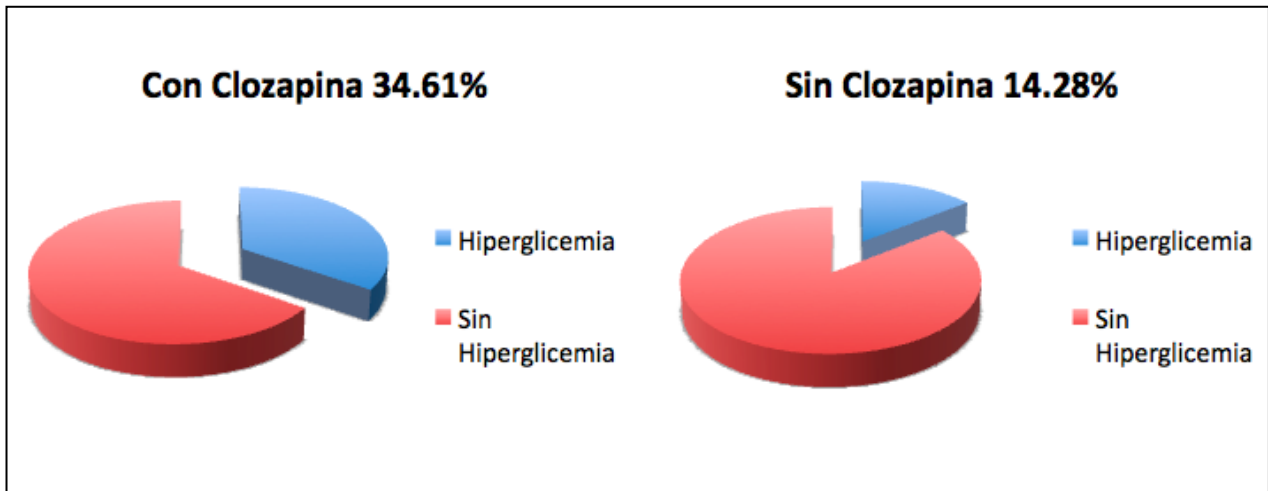
	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Leucopenia</b>	0 de 26	0%
<b>Hiperglicemia</b>	9 de 26	34.61%
<b>Hipertrigliceridemia</b>	14 de 26	53.85%



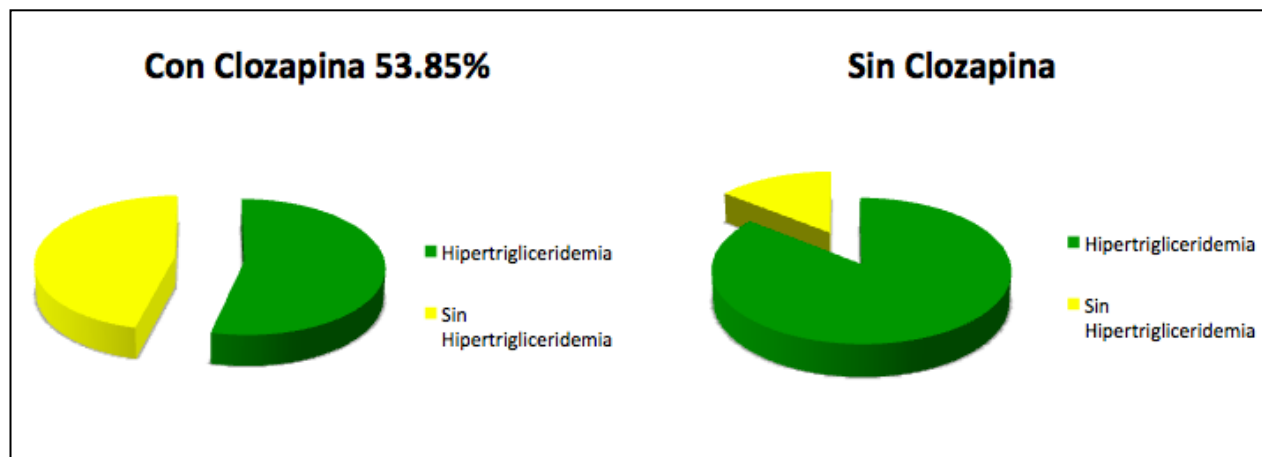
**Gráfica 1**  
**Porcentaje de pacientes que presentaron leucopenia**



**Gráfica 2**  
**Porcentaje de pacientes que presentaron hiperglicemia**



**Gráfica 3**  
**Porcentaje de pacientes que presentaron hipertrigliceridemia**



**Tabla 2**  
**Pacientes sin tratamiento con clozapina con leucopenia o cambios metabólicos**

	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Leucopenia</b>	0 de 14	0%
<b>Hiperglicemia</b>	2 de 14	14.28%
<b>Hipertrigliceridemia</b>	12 de 14	85.71%

## VI. DISCUSIÓN

El presente estudio se enfocó en determinar la prevalencia de leucopenia y cambios metabólicos en pacientes psiquiátricos guatemaltecos. Se realizó un estudio descriptivo a través de una medición de hematología, glicemia y perfil lipídico en un momento dado. Los sujetos estudiados fueron pacientes pertenecientes a un grupo especial de la consulta externa del Hospital Nacional de Salud Mental de la ciudad de Guatemala, al cual se le proporciona el medicamento por varias indicaciones clínicas como la psicosis resistente o disquinesia tardía, indicaciones descritas por Freedman (70) en su revisión sobre la esquizofrenia.

En el estudio se pudo encontrar que los pacientes bajo tratamiento con clozapina no presentaron leucopenia, así como los pacientes no tratados con el fármaco. Esto se puede correlacionar con la epidemiología de la misma presentada por Schatzberg (2) la cual propone que en el segundo año de uso del fármaco la prevalencia de leucopenia es de 0.69%. Se puede asumir que el universo de pacientes se comportó como se esperaba, ya que la mayoría de pacientes tenían más de dos años de tratamiento. Como era la expectativa, tampoco se encontraron casos de agranulocitosis, los cuales son aun mas raros según Hamreschlak (11). Se puede inferir también que sería importante estudiar qué fisiopatología de destrucción celular predomina en la población latina, al ser inducida por la clozapina, sin embargo como en este estudio no se encontró ningún caso no habría indicación de lo mencionado. Una limitante es el tamaño de la población del presente estudio, ya que con un porcentaje tan pequeño de prevalencia de leucopenia y aun menor de agranulocitosis descritos por la literatura previamente, se puede predecir que los resultados esperados fueron los obtenidos.

Respecto a la hiperglicemia los resultados nos indican que la población bajo el tratamiento con clozapina presenta un porcentaje similar al descrito por la literatura (61). Sin embargo en los pacientes sin tratamiento con el fármaco únicamente se encontraron dos casos de hiperglicemia. Esto se explica con el fenómeno de que el fármaco por sí solo es capaz de producir hiperglicemia en mayor porcentaje que otros. Lo anterior no ocurrió en los pacientes sin el fármaco que utilizaban otros antipsicóticos como olanzapina o quetiapina. Según McEvoy en el estudio CATIE (68), éstos últimos pueden producir cambios metabólicos, sin embargo la clozapina los produce con mayor frecuencia. La hipertrigliceridemia fue encontrada, según los resultados, en mayor porcentaje que la esperada según lo previamente descrito por la literatura.

Esto en ambos grupos, tanto los tratados con el fármaco como los no tratados. Lo que indica que los problemas de dislipidemia podrían ser más prevalentes en la población guatemalteca que en la anglosajona, que es en quienes se ha estudiado más estos cambios. De la misma forma se puede decir que no necesariamente es la clozapina la causante del aumento en triglicéridos, ya que como se encontró después de esta investigación, la prevalencia de hipertrigliceridemia era aun mayor en los pacientes tratados con el fármaco estudiado. Sin embargo según el estudio CATIE (68) el síndrome metabólico es mas prevalente con la clozapina que con cualquier otro antipsicótico.

La población investigada no se comportó exactamente como lo esperado pero tampoco sucedió lo opuesto. Es importante enfocar estos hallazgos hacia que la población guatemalteca debiera tener otro abordaje respecto a los cambios metabólicos, así como su tamizaje con pruebas de laboratorio de gabinete. Estos cambios suceden por sí solos con mayor prevalencia incluso si no se ingiere un agente que pueda aumentar su probabilidad. Incluso iniciar a equiparar las metas de niveles plasmáticos de glicemia y lípidos como lo sugieren estudios de primer mundo como el de Lamberti (61).

Entre los hallazgos encontrados en los frotis periféricos es importante para futuras investigaciones hacer más énfasis en los mismos, ya que según los resultados se encontraron mucho más cambios hematológicos que los descritos con anterioridad por la literatura. A largo plazo de desconoce que impacto podrían tener los mismos. Discutir cada uno de los hallazgos incidentales que fueron encontrados excede el alcance de este estudio así como sus objetivos.

Por último, otra limitante del presente estudio fue el no poder dar un seguimiento longitudinal y poder observar el comportamiento de los hallazgos en las muestras sanguíneas. Sin embargo como fortaleza, no existe ningún estudio en la población guatemalteca que haya perseguido estos objetivos, realizado con anterioridad.

## **6.1 CONCLUSIONES**

El estudio permitió determinar la prevalencia de pacientes que presentaron efectos adversos producidos por la clozapina.

A nivel hematológico es importante concentrar la atención hacia otros hallazgos que no han sido descritos previamente ya que la leucopenia no fue uno de ellos. Esto es indicativo de que el sistema hematológico de la población local es más susceptible a cambios en otras gamas de células provenientes de la médula ósea.

Los cambios metabólicos son más comunes en nuestra población que en la estudiada en la literatura previamente. Se debe realizar un mejor tamizaje de los mismos al utilizar el fármaco clozapina.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

Se recomienda tener mayor control de las citas estipuladas en pacientes que reciben, no solo clozapina, sino cualquier fármaco capaz de producir cambios metabólicos. De alguna manera llevar una agenda con números telefónicos para poder localizar a los pacientes. Siempre continuar con el protocolo de control hematológico descrito al iniciar el fármaco y luego anualmente. Una posible solución sería realizar una hoja de vida en donde se encuentren los datos del paciente y datos importantes que se encuentren en cada cita como circunferencia abdominal, presión arterial, niveles de lípidos plasmáticos, glicemia y por supuesto valores de hematología. Esta hoja pudiera ser colocado en un apartado distinto a las hojas de evolución que se supone debieran llevar todos estos datos, pero al llevar un record adicional podríamos asegurar la salud integral de nuestros pacientes en el ámbito tanto metabólico como hematológico.

A pesar de que hallazgos cardíacos producidos por el fármaco exceden los objetivos de este estudio, se recomienda también la realización de un electrocardiograma previo al inicio de este fármaco o cualquier antipsicótico y por lo menos repetirlo anualmente.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marder SR, Hurford IM, van Kammen DP. Second-Generation Antipsychotics. En Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2009: 3206-3241.
2. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. 4<sup>th</sup> ed. American Psychiatry Publishing, Atlanta. 2009: 637-659.
3. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge University Press, Cambridge. 2013: 129-236.
4. Stahl SM. The prescriber's guide. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge University Press, Cambridge. 2011: 133-144.
5. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and Management. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15: 33-48.
6. Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S: Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(3):165.
7. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):62.
8. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM: Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):633.
9. McEvoy J, Freudenreich O. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. Up to date. 2013.
10. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146:657.
11. Hamerschlak N, Montezuma MP, Bacal N, et al. Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo-Brasil. *Rev Paul Med* 1993; 111:294.
12. Strom BL, Carson JL, Schinnar R, et al. Descriptive epidemiology of agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1475.
13. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60:23.
14. Billekop K, Mosbech J. [Mortality from agranulocytosis in Denmark during the period 1958-1972]. *Ugeskr Laeger* 1976; 138:1697.
15. Böttiger LE, Furhoff AK, Holmberg L. Drug-induced blood dyscrasias. A ten-year material from the Swedish Adverse Drug Reaction Committee. *Acta Med Scand* 1979; 205:457.
16. Wiholm BE, Emanuelsson S. Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system, 1985-1994. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60:42.
17. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol* 2006; 81:65.
18. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, et al. The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia, Oxford University Press, New York 1991.
19. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. Drug etiology of agranulocytosis: Update of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Pharmacoepidem Drug Safety* 1993; 2:S25.
20. Kantero I, Mustala OO, Palva IP. Drug-induced agranulocytosis, with special reference to aminophenazone. IV. Children. *Acta Med Scand* 1972; 192:327.
21. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162.

22. Young NS. Agranulocytosis. *JAMA* 1994; 271:935.
23. Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. *Ann Hematol* 1993; 67:187.
24. Sinhvi SM, Duchin KL, Willard DA, et al. Renal handling of captopril: effect of probenecid. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32:182.
25. Casato M, Pucillo LP, Leoni M, et al. Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evidence for a synergistic hematologic toxicity. *Am J Med* 1995; 99:386.
26. Yunis JJ, Lieberman J, Yunis EJ. Major histocompatibility complex associations with clozapine-induced agranulocytosis. The USA experience. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1:7.
27. Corzo D, Yunis JJ, Salazar M, et al. The major histocompatibility complex region marked by HSP70-1 and HSP70-2 variants is associated with clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood* 1995; 86:3835.
28. Tamai H, Sudo T, Kimura A, et al. Association between the DRB1\*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:490.
29. Hodinka L, Géher P, Merétey K, et al. Levamisole-induced neutropenia and agranulocytosis: association with HLA B27 leukocyte agglutinating and lymphocytotoxic antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 65:460.
30. Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med* 2009; 150:287.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Agranulocytosis associated with cocaine use - four States, March 2008-November 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1381.
32. Muirhead TT, Eide MJ. Images in clinical medicine. Toxic effects of levamisole in a cocaine user. *N Engl J Med* 2011; 364:e52.
33. Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol* 2010; 150:3.
34. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999; 159:369.
35. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337:809.
36. Gardner I, Zahid N, MacCrimmon D, Uetrecht JP. A comparison of the oxidation of clozapine and olanzapine to reactive metabolites and the toxicity of these metabolites to human leukocytes. *Mol Pharmacol* 1998; 53:991.
37. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354:566.
38. Benedetti F, Cavallaro R, Smeraldi E. Olanzapine-induced neutropenia after clozapine-induced neutropenia. *Lancet* 1999; 354:567.
39. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009; 84:428.
40. Uetrecht JP. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology* 1997; 119:37.
41. Uetrecht JP. Myeloperoxidase as a generator of drug free radicals. *Biochem Soc Symp* 1995; 61:163.
42. Uetrecht JP. Idiosyncratic drug reactions: possible role of reactive metabolites generated by leukocytes. *Pharm Res* 1989; 6:265.

43. Wickramanayake PD, Scheid C, Josting A, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. *Eur J Med Res* 1995; 1:153.
44. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595.
45. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004; 4:63.
46. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978.
47. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5013.
48. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004; 27:2222.
49. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415.
50. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433.
51. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289.
52. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:396.
53. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006; 113:2943.
54. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:399.
55. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539.
56. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
57. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160.
58. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
59. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059.
60. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640.
61. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.



62. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079.
63. Lieberman JA: Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on: Cost Utility Of The Latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1069.
64. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP: Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2009;107(1):1.
65. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31.
66. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Schwartz S, Davis JM: A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(2):152.
67. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM: Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: A 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008;63(5):524.
68. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB: Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715.
69. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS: Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600.
70. Freedman R: Schizophrenia. *N Engl J*. 2003;349:1738-49.

## VIII. ANEXOS

### EQUIPOS

Se usó para hematología un equipo automatizado Sysmex XS 1000, cuenta con un rayo laser que realiza los conteos de células blancas, rojas y las plaquetas, también realiza el conteo real (no calculado) de la fórmula diferencial de las cinco familias de blancos, Hb, Ht, clasificación de anemias y otros en total 25 parámetros reportables.

En la medición de perfil lipídico, se utilizó un equipo automatizado Cobas C 800 (800 pruebas por hora) realizando pruebas enzimáticas, colorimétricas y turbidimétricas.

La Hemoglobina glicosilada se realiza por un método de precipitación de la hemoglobina total y luego la fracción glicosilada es ligada por un reactivo de ácido bórico el cual está unido a un colorante, esta reacción se lee en discos de filtración específicos para la misma y medida por un lector LED, el cual convierte la lectura de la reacción coloreada en concentraciones directamente proporcionales de HbA1c. El reactivo y el lector son Marca NycoCard y tiene un aval de trazabilidad con sistemas de referencia en Europa.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO**

**LEA** la siguiente información para estar seguro/a que comprende perfectamente el objetivo de esta investigación y lo que se realizará; firme al final, en caso de que esté de acuerdo en participar en el estudio.

**PROCEDIMIENTOS** Se realizará el estudio llamado “Prevalencia de leucopenia y cambios metabólicos (hiperglicemia e hipertrigliceridemia) en pacientes bajo tratamiento con clozapina: Estudio descriptivo realizado en consulta externa de Hospital Nacional de Salud Mental de ciudad de Guatemala”. Se tomarán muestras de sangre para análisis de hematología, frote periférico, medición de perfil lipídico (medición de colesterol) y hemoglobina glicosilada (azúcar en sangre). En pacientes del grupo de clozapina de la clínica de consulta externa del Hospital Nacional de Salud Mental de la ciudad de Guatemala que estén de acuerdo con participar y firmen la carta de consentimiento.

**BENEFICIOS**

No recibirá ningún beneficio directo por el hecho de participar en el estudio, ya que los resultados tendrán un interés científico. No obstante, se dará una charla informativa acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con la clozapina así como prevención de sus efectos adversos.

**GASTOS**

Los gastos serán totalmente asumidos por las partes implicadas en el estudio y, como participante, no tiene ninguna responsabilidad en este hecho.

**CONFIDENCIALIDAD**

Se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos. Serán publicados únicamente para fines científicos y se mantendrá SIEMPRE el anonimato de los resultados. Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de los donantes. En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, que constan en el estudio con los responsables de este estudio.

Con la firma de esta hoja de consentimiento, da su permiso para la utilización de las muestras en este estudio de investigación.

**ACLARACIÓN**

El aceptar ingresar o no en el estudio, no tendrá ningún efecto sobre el tratamiento actual del participante. El sujeto puede retirarse de la investigación en el momento que desee. Su petición será atendida de forma inmediata y en último caso se destruirán las muestras que facilitó.

**CONSENTIMIENTO**

Después de haber leído y comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que tenía, yo, doy mi conformidad para participar en el estudio.

Sujeto \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Guatemala, 12 de noviembre de 2013.

Doctor:  
Rafael Tomás Vides Irving  
Médico Residente

Por medio de la presente se le autoriza realizar el estudio de investigación: **“Prevalencia de discrasias sanguíneas (agranulocitosis y neutropenia) y cambios metabólicos (hiperglucemia e hiperlipidemia) en pacientes bajo tratamiento con Clozapina: Estudio descriptivo realizado en consulta externa del Hospital Nacional de Salud mental de Ciudad de Guatemala”**

Únicamente se le solicita que en el consentimiento informado agregue un párrafo en donde se le dé la opción al sujeto de estudio a retirarse en cualquier momento de la investigación.

Atentamente;

DR. EDGAR ROLANDO VÁSQUEZ TRUJILLO  
MÉDICO PSIQUIATRA  
Colegiado No. 6977

Dr. Edgar Rolando Vásquez Trujillo  
Coordinador Comité de Docencia e Investigación  
Hospital Nacional de Salud Mental

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "PREVALENCIA DE LEUCOPENIA Y CAMBIOS METABÓLICOS EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.