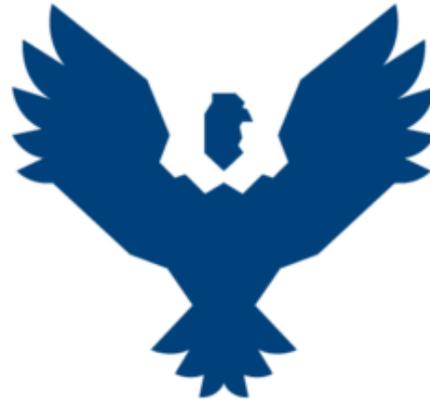




UNIVERSIDAD ANDINA DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS:

**ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO
QUILLABAMBA MAYO 2023**

Tesis presentada por:

Bach. Jorge Arnaldo Palomino Castro

0000-0002-0311-5247

Para optar al Título Profesional de

Médico – Cirujano

Asesor:

Med. Internista Charlye Gyorgy Pari Caller

0000-0002-4603-3858

CUSCO – PERÚ

2023



Metadatos

Datos del autor	
Nombres y apellidos	Jorge Arnaldo Palomino Castro
Número de documento de identidad	74738361
URL de Orcid	0000-0002-0311-5247
Datos del asesor	
Nombres y apellidos	Charlye Gyorgy Pari Caller
Número de documento de identidad	43752212
URL de Orcid	0000-0002-4603-3858
Datos del jurado	
Presidente del jurado (jurado 1)	
Nombres y apellidos	Ricardo Sánchez Garrafa
Número de documento de identidad	
Jurado 2	
Nombres y apellidos	. Fidel Guzmán Chávez
Número de documento de identidad	
Jurado 3	
Nombres y apellidos	Carlos Alberto Virto Concha
Número de documento de identidad	
Jurado 4	
Nombres y apellidos	Jakeline Jayo Silva
Número de documento de identidad	
Datos de la investigación	
Línea de investigación de la Escuela Profesional	Salud Mental. Factores de riesgo, prevención y tratamientos.



Dr. Charlye G. Para Gallier
Calle 10 de Agosto 1000
Cusco, Perú

ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO QUILLABAMBA MAYO 2023

Fecha de entrega: 14-ago-2023 01:29 p.m. (UTC-0500)
por Jorge Arnaldo Palomino Castro

Identificador de la entrega: 2145851171

Nombre del archivo: Jorge_Arnaldo_Palomino_Castro.docx (1.17M)

Total de palabras: 28109

Total de caracteres: 165573



Dr. Charlye G. Para Gallier
Calle 10 de Agosto 1000
Cusco, Perú



ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO QUILLABAMBA MAYO 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

21%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

- 1** jeanclod.blogspot.com
Fuente de Internet <1%
- 2** libreriamedica8a.com
Fuente de Internet <1%
- 3** Submitted to Universidad de San Martín de Porres
Trabajo del estudiante <1%
- 4** Francisco Javier Sanz-Fuentenebro, Jose Juan Uriarte Uriarte, Pere Bonet Dalmau, Vicente Molina Rodriguez et al. "Patrón de uso de clozapina en España. Variabilidad e infraprescripción", Revista de Psiquiatría y Salud Mental, 2019
Publicación <1%
- 5** A. T. Morgan, R. OMahoney, H. Francis. "The use of pulse oximetry as a screening assessment for paediatric neurogenic <1%



AGRADECIMIENTOS

A mi padre, que siempre fue un amigo, aliado y cómplice, estoy seguro que, aunque no esté físicamente, sus enseñanzas, ejemplo y fortaleza fueron cruciales para culminar con este trabajo.

A mi madre, quien supo sostenerme en los peores momentos y darme el fruto de su esfuerzo para concluir mis estudios y poder elaborar este estudio.

A mi asesor de tesis cuya orientación, apoyo y experticia han sido invaluable a lo largo de este proceso, además de su amistad incondicional.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al equipo del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba. En particular, me gustaría destacar la valiosa contribución del médico psiquiatra, Dr. Victor Hugo Vargas Rojas. Su orientación, apoyo y compromiso fueron fundamentales en la inspiración, recolección y procesamiento de los datos para este estudio. Mi pasión y dedicación a la salud mental se han fortalecido gracias a su influencia y colaboración. Mi tesis no hubiera llegado a ser lo que es sin su invaluable aporte.

Mi sincero agradecimiento a los pacientes voluntarios, cuya colaboración ha sido una fuente de inspiración y ha reafirmado mi vocación hacia la psiquiatría.

Muchas gracias a todos por su invaluable apoyo.



A mi amado padre, Arnaldo, que trascendió el mero título de "padre" para convertirse en mi superhéroe, mi mejor amigo y el cómplice de mis aventuras. Su inquebrantable apoyo y aliento en momentos de desafío siguen siendo mi guía, y aunque no se encuentre físicamente presente, su espíritu me impulsa a cumplir la promesa que le hice.

A mi amada madre, Marina, la columna vertebral de mis esfuerzos y aspiraciones. Este logro es también un reflejo de su sacrificio y amor. Su orgullo, sé que trasciende el presente, conectándonos con aquellos que partieron antes.

A mi tío, José, quien a pesar de los kilómetros que nos separaban, supo ser refugio y apoyo, enseñándome que la resiliencia es el camino a seguir ante la adversidad y la pérdida.

A mis abuelos, Lizardo y Douglas, cuyo amor incondicional y fe en mi visión de ser médico me han motivado a lo largo de mi viaje. Aunque no pudieron ver este sueño materializado, su legado vive en cada acción y decisión que tomo.

A mis abuelas, Sonia y Martha, que, con su dulzura y cariño, han sido mi consuelo en los momentos más áridos. Este logro también les rinde homenaje, así como a todos los nuestros que ya no están físicamente con nosotros.

A mi querido Alessandro, hermano menor y fuente de inspiración constante. Deseo que mi trayectoria ilumine su camino, recordándole siempre el legado y memoria de nuestro padre.

A Ingrid, mi incansable compañera, cuyo apoyo sincero y fe inquebrantable en mí han sido fundamentales en cada paso de este camino. Su exigencia y aliento constante, incluso en momentos de incertidumbre, han sido una fuente de fortaleza y motivación, tanto académica como personal.



JURADOS DE LA TESIS

MTRO. QF. Ricardo Sanchez Garrafa Replicante - Presidente

MED. Fidel Guzman Chavez Dictaminante

MG. MED. Carlos Alberto Virto Concha Dictaminante

MED. Jakeline Jayo Silva Replicante

ASESOR DE TESIS

Med. Internista Charlye Gyorgy Pari Caller



Contenido

CAPÍTULO I	12
INTRODUCCIÓN	12
1.1 Formulación del problema	16
1.2.1. Problema General:.....	16
1.2.2. Problemas específicos:.....	16
1.3 Justificación	17
1.3.1. Conveniencia:.....	17
1.3.2. Relevancia social:.....	18
1.3.3. Implicancias prácticas:	18
1.3.4. Valor teórico:	18
1.3.5. Utilidad metodológica:	19
1.4 Objetivos de investigación	19
1.4.1. Objetivo General:	19
1.4.2. Objetivos Específicos:	19
1.5 Delimitación del estudio.....	20
1.5.1. Delimitación espacial:.....	20
1.5.2. Delimitación temporal:	20
1.6 Aspectos éticos	20
CAPÍTULO II	22
MARCO TEÓRICO	22
2.1. Antecedentes del estudio.....	22



2.1.1. Antecedentes internacionales:	22
2.1.3. Antecedentes locales	27
2.2 Bases Teóricas	28
2.2.1. Esquizofrenia	28
2.2.2 Clozapina	38
2.2.3 Clozapina y Dislipidemia, aumento de peso	47
2.2.3 Dislipidemia	50
2.3 Hipótesis	61
2.3.1. Hipótesis general:	61
2.3.2. Hipótesis nula:	61
2.4. Variables	61
2.4.2. Operacionalización de variable	62
2.5. Definición de términos:	68
MÉTODO	71
3.1. Alcance del estudio	71
3.2. Diseño de la investigación	71
3.3. Población	71
3.3.1. Descripción de la población	72
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión	72
3.3.3 Muestra	73
3.4.1 Muestreo	73
3.4.2 Tamaño muestral	73



3.5.1	Procedimientos de recolección de datos	74
3.6	Validez y confiabilidad del instrumento	75
3.7	Plan de análisis de datos	75
ASPECTOS OPERATIVOS		77
C) MATRIZ DE CONSISTENCIA:		81
CAPÍTULO IV		92
RESULTADOS		92
4.1	Resultados del estudio	92
CAPÍTULO V		100
DISCUSIÓN		100
5.1.	Descripción de los hallazgos más relevantes y significativos.....	100
5.2.	Limitaciones del estudio	101
5.3.	Comparación crítica con lo literatura existente	102
5.4.	Implicancias del estudio.....	104
C. CONCLUSIONES		105
RECOMENDACIONES.....		106
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		108
ANEXOS		128
ANEXO N°1		129
Consentimiento Informado		129
ANEXO N°02		132
ANEXO N°03		134
Autorización para realizar investigación y el uso de datos		134



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de características demográficas, clínicas entre grupos de pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina.....	97
Table 2. Comparación de perfiles lipídicos entre pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina.....	98
Tabla 3. Diferencias de medianas en perfiles lipídicos entre pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina.....	99



INDICE DE GRAFICOS Y FIGURAS

Gráfico 1. Diferencia de medianas del colesterol total en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p).....	100
Gráfico 2. Diferencia de medianas de LDL en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p).....	101
Gráfico 3. Diferencia de medianas de HDL en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p).....	102
Gráfico 4. Diferencia de medianas de triglicéridos en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p).....	103



TÍTULO: ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO QUILLABAMBA, MAYO 2023

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y severo. La clozapina es un antipsicótico atípico utilizado para su tratamiento. Sin embargo, este medicamento puede estar asociado con efectos secundarios metabólicos significativos, como la dislipidemia.

Objetivo: Evaluar la relación entre el uso de clozapina durante 6 meses o más y la presencia de dislipidemia en pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba en mayo de 2023.

Método: Se realizó un estudio de cohortes transversal, observacional, analítico, retrospectivo y cuantitativo en el que participaron 48 pacientes con esquizofrenia, de los cuales, 24 habían sido tratados con clozapina y 24 no. Se compararon diversos parámetros incluyendo edad, índice de masa corporal (IMC), duración del tratamiento, tiempo de enfermedad, sexo, presencia de comorbilidades y medicación previa. Además, se midieron los niveles séricos de lípidos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) en ambos grupos.

Resultados: Los resultados evidencian diferencias significativas en el perfil lipídico entre los pacientes que recibieron tratamiento con clozapina por más de 6 meses y aquellos que no lo hicieron. Los niveles medios de colesterol total (222.88 mg/dL vs 198.33 mg/dL, $p=0.034$), LDL (139.63 mg/dL vs 126.63 mg/dL, $p=0.042$), y triglicéridos (174.38 mg/dL vs 148.71 mg/dL, $p=0.036$) fueron significativamente más altos en los pacientes tratados con clozapina, mientras que los niveles medios de HDL no mostraron una diferencia significativa (42.92 mg/dL vs 44.67 mg/dL, $p=0.063$).

Conclusión: Los resultados sugieren una asociación significativa entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Esto subraya la importancia de monitorear regularmente los lípidos en estos pacientes para identificar y tratar cualquier alteración metabólica de manera oportuna.

Palabras clave: Esquizofrenia, Clozapina, Dislipidemia, Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba.



ABSTRACT

TITLE: ASSOCIATION BETWEEN CLOZAPINE ADMINISTRATION AND DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA FROM THE QUILLABAMBA COMMUNITY MENTAL HEALTH CENTER, MAY 2023

Introduction: Schizophrenia is a chronic and severe mental disorder. Clozapine is an atypical antipsychotic used for its treatment. However, this medication may be associated with significant metabolic side effects, such as dyslipidemia.

Objective: To evaluate the relationship between the use of clozapine for over 6 months and the presence of dyslipidemia in patients diagnosed with schizophrenia from the Quillabamba Community Mental Health Center in May 2023.

Method: A cross-sectional cohort study was conducted, observational, analytical, retrospective, and quantitative in nature, involving 48 patients with schizophrenia. Of these, 24 had been treated with clozapine, and 24 had not. Various parameters were compared, including age, body mass index (BMI), duration of treatment, duration of illness, gender, presence of comorbidities, and prior medication. In addition, serum lipid levels (total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides) were measured in both groups.

Results: The findings indicate significant differences in the lipid profile between patients treated with clozapine for more than 6 months and those who were not. The average levels of total cholesterol (222.88 mg/dL vs 198.33 mg/dL, $p=0.034$), LDL (139.63 mg/dL vs 126.63 mg/dL, $p=0.042$), and triglycerides (174.38 mg/dL vs 148.71 mg/dL, $p=0.036$) were significantly higher in patients treated with clozapine, while average HDL levels did not show a significant difference (42.92 mg/dL vs 44.67 mg/dL, $p=0.063$).

Conclusion: The results suggest a significant association between clozapine administration and dyslipidemia in patients with schizophrenia. This emphasizes the importance of regularly monitoring lipids in these patients to identify and promptly address any metabolic alterations.

Keywords: Schizophrenia, Clozapine, Dyslipidemia, Quillabamba Community Mental Health Center.



INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En el Perú, existe una gran deficiencia en el tratamiento de las enfermedades mentales debido a que las políticas públicas de salud no han sido diseñadas y planificadas para ser aplicadas en la realidad nacional, teniendo en cuenta los siguientes factores como son la falta de inversión en salud mental: “Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2014, el gobierno peruano destinó sólo el 2.2% de su presupuesto en salud al área de la salud mental, lo que resulta en una inversión insuficiente para desarrollar programas y servicios adecuados (1)”.

Siendo otro de los factores la escasez de profesionales capacitados: “La falta de personal capacitado en salud mental es un problema significativo en el país. Según un estudio de 2016, en el Perú, hay aproximadamente 1.3 psiquiatras por cada 100,000 habitantes, cifra muy inferior a la recomendada por la OMS y la APA (Asociación Americana de Psiquiatría) que idealmente plantean a 1 psiquiatra por cada 10000 habitantes (2)”. Por otro lado, el estigma social y falta de concienciación: “En la sociedad peruana, a menudo existe un estigma asociado con las enfermedades mentales, lo que dificulta que las personas busquen ayuda y tratamiento (3)”. La falta de concienciación y educación sobre el tema puede llevar a la discriminación y al rechazo social de quienes padecen trastornos mentales.

La idea de que existen factores físicos como la infraestructura insuficiente: “En el Perú, la atención en salud mental se concentra principalmente en hospitales psiquiátricos ubicados en las principales ciudades del país, lo que dificulta el acceso a los servicios para aquellos que viven en áreas rurales y remotas (4)”, resulta inviable en un Estado Constitucional que respeta los derechos fundamentales y aún más el derecho a la salud de los peruanos. Finalmente, en cuanto a las políticas públicas inadecuadas: “A pesar de algunos avances, como la promulgación de la Ley N° 29889 de Salud Mental en 2012 (5)”, las políticas públicas en Perú aún son insuficientes para abordar las necesidades específicas en el ámbito de la salud mental.

Es así que, existe una evidente falta de atención por parte del Estado en el cuidado de las personas que padecen estas dolencias, “la prevalencia de la esquizofrenia en Perú se ha estimado en aproximadamente el 0,64% de la población, lo que corresponde a alrededor de 200.000 personas”



(6). Existe una tendencia respecto al sexo "la esquizofrenia afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres, con una proporción de aproximadamente 1,2:1 (7)". Se conoce también la distribución por edad de inicio y sexo, "la edad promedio de inicio de la esquizofrenia es de 18 años en hombres y 25 años en mujeres (8)". Los Centros de Salud Mental Comunitarios (CSMC) en Perú juegan un papel crucial en el tratamiento y manejo de la esquizofrenia, requiere atención integral a las personas afectadas por este trastorno (9).

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y complejo que afecta a un porcentaje significativo de la población mundial, este trastorno causa una "profunda alteración en la percepción de la realidad, el pensamiento, las emociones y el comportamiento de los individuos afectados (10)". El tratamiento de la esquizofrenia se basa en un enfoque multimodal, que incluye terapias farmacológicas, psicoterapia y apoyo psicosocial, que se plantean como recomendaciones de tratamiento, que fundamentan que "el tratamiento de la esquizofrenia requiere un enfoque integral que incluye la terapia farmacológica, la psicoterapia y el apoyo psicosocial (11)".

Uno de los medicamentos más efectivos para tratar la esquizofrenia resistente al tratamiento es la clozapina, un antipsicótico atípico que ha demostrado tener mejor respuesta en pacientes que no han respondido a otros antipsicóticos, ya que "la clozapina fue significativamente más eficaz que la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente" (12).

Respecto a la dislipidemia, es un trastorno metabólico caracterizado por niveles anormales de lípidos en la sangre, como colesterol y triglicéridos "la dislipidemia es un factor de riesgo mayor y modificable para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (13)". Por lo tanto, es esencial identificar y tratar la dislipidemia para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población general.

En el contexto de los pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos, la dislipidemia se ha identificado como un efecto metabólico secundario preocupante, dado que "los antipsicóticos atípicos, en particular la clozapina y la olanzapina, se asocian con un aumento del riesgo de dislipidemia y otros efectos metabólicos adversos (14)". Esta relación entre los antipsicóticos y la dislipidemia es especialmente preocupante en pacientes con esquizofrenia, ya que estos medicamentos son fundamentales en el tratamiento de este trastorno, su pronóstico y calidad de vida, así como su potencial reinserción a actividades cotidianas, familiares o incluso laborales.



Además, se destaca la importancia de monitorear los factores de riesgo metabólicos en pacientes tratados con antipsicóticos, ya que "los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular en comparación con la población general, y este riesgo puede verse exacerbado por el tratamiento con antipsicóticos" (15). Por lo tanto, es crucial investigar la relación entre la administración de antipsicóticos como la clozapina y el desarrollo de dislipidemia en pacientes esquizofrénicos, con el fin de optimizar sus estrategias de tratamiento y abordar posibles complicaciones de salud a largo plazo.

A pesar de la relevancia del tema, existe una marcada escasez de investigaciones sobre la relación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes esquizofrénicos en el contexto peruano. Gran parte de los estudios existentes sobre la relación entre antipsicóticos y dislipidemia provienen de otros contextos socioeconómicos, no obstante, se desconocen todavía la realidad de los pacientes en países de ingresos medios o bajos, como el Perú. Se conoce que "la mayoría de la investigación en el área de la esquizofrenia y los efectos metabólicos de los antipsicóticos se ha llevado a cabo en países de altos ingresos, y hay una falta de datos sobre la prevalencia y el manejo de la dislipidemia en pacientes tratados con antipsicóticos en países de ingresos bajos y medios (16)".

Esta falta de investigación local en el Perú es preocupante, ya que los factores genéticos, culturales y socioeconómicos pueden afectar la prevalencia y el manejo de la dislipidemia en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina.

Las variaciones genéticas en los genes del citocromo P450 (CYP) pueden jugar un papel crucial en cómo diferentes poblaciones metabolizan los fármacos. Los genes CYP son responsables de la producción de enzimas que metabolizan muchos fármacos y otras sustancias, y las variaciones en estos genes pueden influir en la eficacia y la seguridad de los fármacos.

Variabilidad Genética:

Se ha documentado que existen variaciones genéticas en los genes del citocromo P450 entre diferentes poblaciones. Por ejemplo, ciertos alelos que reducen la actividad metabólica de estos genes pueden ser comunes en una población y raros en otra¹.



Metabolismo de Fármacos:

Las variaciones en los genes del citocromo P450 pueden afectar cómo los individuos metabolizan los fármacos, lo que a su vez puede influir en la eficacia y los efectos secundarios de los fármacos.

Medicina Personalizada:

La identificación de las variaciones genéticas en los genes del citocromo P450 puede ser fundamental para la medicina personalizada. Al entender cómo estas variaciones afectan el metabolismo de los fármacos, los médicos pueden personalizar los tratamientos para maximizar la eficacia y minimizar los riesgos.

Salud Pública:

Desde una perspectiva de salud pública, entender las variaciones genéticas en las poblaciones puede ayudar a mejorar las estrategias de tratamiento a nivel poblacional, lo que puede ser especialmente relevante en áreas geográficamente y étnicamente diversas.

Investigación en Perú:

En el contexto de Perú, especialmente en poblaciones selváticas o de ceja de selva, la investigación sobre las variaciones genéticas en los genes del citocromo P450 puede proporcionar información crucial sobre cómo estas poblaciones metabolizan los fármacos. Sin embargo, la información específica sobre estas poblaciones parece ser limitada, lo que sugiere que podría ser un área importante para la investigación futura.

Bases de Datos Genómicas y Colaboraciones:

Explorar bases de datos genómicas y colaborar con investigadores que trabajen en genética de poblaciones en Perú podría ser una estrategia valiosa para obtener información más precisa y específica sobre este tema. Además, los proyectos de secuenciación genómica a gran escala y los estudios colaborativos podrían ayudar a llenar esta brecha de conocimiento.



implicaciones futuras:

- A largo plazo, los hallazgos de investigaciones en este ámbito podrían tener implicaciones significativas para la medicina personalizada y la salud pública en Perú y en otras regiones con diversidad genética (17).

Dada la importancia de abordar las necesidades específicas de la población peruana, es fundamental llevar a cabo investigaciones locales que evalúen la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes esquizofrénicos en el Perú. La realización de estos estudios proporciona información valiosa para mejorar las estrategias de tratamiento y prevención de complicaciones metabólicas en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina en el contexto peruano.

El estudio de esta asociación es de gran importancia para mejorar el tratamiento y manejo de la esquizofrenia en Perú, y la tesis propuesta contribuirá a un mejor entendimiento de este fenómeno en la población estudiada, así como individualizar su tratamiento, implementar un protocolo de seguimiento para monitorear oportunamente posibles efectos adversos y reducir el riesgo cardiovascular sin afectar el tratamiento psiquiátrico de una de las enfermedades mentales más usuales como la esquizofrenia, considerada prototípica de esta rama de la medicina.

1.1 Formulación del problema

1.2.1. Problema General:

¿Existirá asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023?

1.2.2. Problemas específicos:

- ¿Qué características epidemiológicas, clínicas como: edad, género, duración de la enfermedad, duración de tratamiento, comorbilidades médicas, ¿medicación previa tienen los pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023?
- ¿Cuáles son los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL, Triglicéridos) en pacientes con esquizofrenia que son atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023?



- ¿EXISTE una asociación estadística entre el uso de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia (Hallando valor p, SMD y regresión lineal) en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023?

1.3 Justificación

Los tratamientos farmacológicos son esenciales en el manejo de la esquizofrenia, y la clozapina es un antipsicótico atípico altamente eficaz en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la administración crónica de clozapina se ha relacionado con la aparición de efectos adversos, como la dislipidemia, una aparición del perfil lipídico caracterizado por elevaciones de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre, que pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En este contexto, es fundamental investigar la asociación entre la administración de clozapina mayor o igual a 6 meses y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia que reciben atención en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba. Esta investigación permitirá conocer la posible relación causal entre ambos factores y determinar el riesgo asociado a la administración prolongada de clozapina en esta población. El conocimiento de la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia es relevante para el manejo de la esquizofrenia, ya que permitirá identificar a aquellos pacientes que podrían presentar un mayor riesgo cardiovascular y tomar medidas preventivas y terapéuticas oportunas. Incluso la conformación de un programa completo del uso de clozapina, que ya se realiza con éxito en países cercanos como Chile y Argentina. Además, estos resultados podrían contribuir a la mejora del manejo clínico de la esquizofrenia, promoviendo un uso racional de los fármacos antipsicóticos y minimizando los riesgos asociados a su uso prolongado.

1.3.1. Conveniencia:

Establecer la asociación entre la administración de clozapina mayor a 6 meses y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023 permitirá a los profesionales de la salud mental, tomar decisiones informadas sobre el tratamiento de la esquizofrenia y a identificar a los pacientes que corren un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, así como individualizar el tratamiento mejorando el pronóstico global y su calidad de vida.



1.3.2. Relevancia social.

Es de gran importancia investigar la posible asociación entre la administración de clozapina a largo plazo y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Si se confirma, se podrían tomar medidas para reducir el riesgo de dislipidemia en estos pacientes, así como brindar una atención integral y de calidad al paciente de salud mental con esquizofrenia.

1.3.3. Implicancias prácticas:

La presente investigación pretende contribuir a una mejor comprensión de los riesgos asociados con la administración a largo plazo de la clozapina en pacientes con esquizofrenia. Si se confirma la asociación entre la clozapina y la dislipidemia, así como mejorar la calidad de la atención médica que se brinda a los pacientes con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba y en otros lugares. Los médicos y otros profesionales de la salud pueden utilizar los resultados de la presente investigación para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento de la esquizofrenia y para educar a los pacientes sobre los posibles riesgos asociados con la clozapina.

A través de los resultados se podrían considerar políticas en forma de protocolos estandarizados basados en la monitorización regular de los niveles de lípidos en la sangre en pacientes que reciben clozapina para un mejor seguimiento, así como la toma de decisiones oportunas para reducir los posibles efectos secundarios y el riesgo cardiovascular.

1.3.4. Valor teórico:

La presente investigación tiene como propósito arrojar luz sobre la posible asociación entre la administración prolongada de clozapina y la presencia de dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Al identificar y confirmar dicha asociación, este estudio proporciona una base valiosa para futuras investigaciones que busquen entender los mecanismos exactos detrás de dicha relación. Esta tesis, por tanto, sienta las bases para una exploración más profunda, potencialmente conduciendo al desarrollo de estrategias más informadas para el manejo y tratamiento de pacientes con esquizofrenia, especialmente aquellos bajo medicación con clozapina. Al añadirse a la literatura existente, este trabajo refuerza la necesidad de considerar la salud física conjuntamente



con la mental en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, teniendo en cuenta que tienen una mayor tasa de mortalidad prematura debido a enfermedades físicas, como las cardiovasculares. En resumen, este estudio puede ser un paso crucial para mejorar la calidad y esperanza de vida de estos pacientes, al señalar áreas específicas de atención en su tratamiento y manejo.

1.3.5. Utilidad metodológica:

El presente trabajo puede ser utilizado como modelo para futuras investigaciones en el campo de la psiquiatría, ya que proporciona un marco reciente para la identificación de la muestra y la recopilación de datos clínicos relevantes. Esto puede ayudar a garantizar que los estudios futuros sean comparables y que los datos recopilados sean significativos y útiles para la comunidad científica.

1.4 Objetivos de investigación

1.4.1. Objetivo General:

Evaluar la relación entre el uso de clozapina durante 6 meses o más y la presencia de dislipidemia en pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba en mayo de 2023.

1.4.2. Objetivos Específicos:

- Establecer las características clínicas como: edad, sexo, comorbilidades médicas, medicación previa tienen los pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023
- Determinar los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL, Triglicéridos) en pacientes con esquizofrenia que son atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023.
- Establecer la asociación estadística en el uso de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023.



1.5 Delimitación del estudio

1.5.1. Delimitación espacial:

El estudio se realizará en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba, localizado en Distrito de Santa Ana, provincia de la Convención, Departamento Cusco.

1.5.2. Delimitación temporal:

La investigación se desarrolló en un marco temporal específico, abarcando un periodo de tres meses, desde mayo hasta julio del 2023. Este intervalo de tiempo fue seleccionado con base en la relevancia y disponibilidad de los datos, así como en las necesidades logísticas y temporales del proyecto. Durante estos meses, se llevaron a cabo todas las fases de la investigación, desde la definición de objetivos y preguntas de investigación, pasando por la recopilación y análisis de datos, hasta la redacción y presentación de los resultados obtenidos.

Este periodo permitió obtener una visión actualizada y pertinente de la problemática abordada, garantizando que la información recabada fuera contemporánea y reflejara las condiciones y circunstancias más recientes relacionadas con el tema de estudio.

1.6 Aspectos éticos

Será primordial asegurar que se obtenga el consentimiento informado de los participantes. Dada la naturaleza de la esquizofrenia y las posibles limitaciones en la capacidad del paciente para comprender o consentir plenamente, en casos específicos, este consentimiento deberá ser obtenido del apoderado legal del paciente. Este procedimiento está en consonancia con el principio deontológico de autonomía. Se proporcionará a los participantes o a sus apoderados legales, según corresponda, información detallada sobre el estudio, los procedimientos, riesgos, beneficios y otros datos relevantes. En situaciones donde se recurra al apoderado legal, es indispensable asegurarse de que este tenga la autoridad legal y la capacidad para tomar decisiones en nombre del paciente y otorgar el consentimiento informado.

Los participantes o sus apoderados legales deben estar completamente informados sobre el propósito del estudio, procedimientos, posibles riesgos y beneficios, y otros datos relevantes. Se obtendrá el consentimiento informado a través de un formulario escrito, que estará redactado en



un lenguaje claro y preciso, y que deberá ser firmado por el paciente o el apoderado legal, según corresponda, para autorizar la inclusión en el estudio.

Adicionalmente, la confidencialidad y privacidad de los participantes está garantizada. Se tomarán todas las medidas necesarias para asegurar que la información personal se maneje con la debida confidencialidad. Se garantiza que la investigación no causará daño físico o emocional a los participantes. Se informará sobre cualquier riesgo potencial y se implementarán medidas para minimizar estos riesgos.

Finalmente, se respetarán los principios éticos fundamentales en la investigación, como equidad, justicia y respeto por la autonomía de los participantes. Se garantiza que la investigación será equitativa, sin discriminación alguna. Además, se respetará el derecho de los participantes a retirarse del estudio en cualquier momento.



MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

2.1.1. Antecedentes internacionales:

Ono, S., Someya, T. (2022). Alemania. En su estudio titulado: "Alteraciones del metabolismo de los lípidos durante el tratamiento antipsicótico para la esquizofrenia". Cuyo objetivo fue: Revisar la asociación entre los antipsicóticos y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia y discutir el seguimiento y las intervenciones adecuadas para abordar los trastornos metabólicos en esta población. Resultados: Los pacientes con esquizofrenia experimentan una esperanza de vida aproximadamente un 20% más corta en comparación con la población general y presentan una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiometabólicos, como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia. Se encontró un odds ratio (OR) de 2,35 para el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia crónica en comparación con la población general. Un metaanálisis reveló que cerca del 40% de los pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados tienen anomalías en el metabolismo de los lípidos. Específicamente, el uso de olanzapina se asoció con un aumento de casi cinco veces en las probabilidades de desarrollar hiperlipidemia en comparación con aquellos no expuestos a antipsicóticos, según estudios de bases de datos. Además, en metaanálisis, se observó un incremento en el nivel de colesterol total con medicamentos antipsicóticos como quetiapina, olanzapina y clozapina. (18).

Yuen, J. W. Y., Kim, D. D., Procyshyn, R. M., Panenka, W. J. (2021) Canadá. En la revisión titulada: "Una revisión enfocada en los efectos secundarios metabólicos de la clozapina". Objetivo: Analizar cómo la clozapina afecta a los principales síntomas del síndrome metabólico, explorar las opciones de tratamiento disponibles y discutir los datos clínicos en relación con estudios preclínicos para identificar los sustratos biológicos clave involucrados en estos efectos metabólicos. Resultados: La clozapina induce un aumento significativo de peso en pacientes con esquizofrenia durante los primeros 12 meses de tratamiento, altera la regulación de hormonas relacionadas con el apetito, como la leptina y la grelina, está asociada con disfunciones en glucosa, insulina y lípidos plasmáticos, los pacientes tratados con clozapina desarrollan síndrome



metabólico a una tasa más alta que la población general. Conclusiones. La clozapina, a pesar de ser una terapia efectiva para la psicosis resistente al tratamiento, tiende a ser subutilizada en la práctica clínica debido a sus significativos efectos secundarios metabólicos. Los pacientes que son tratados con clozapina muestran una elevada predisposición hacia el desarrollo del síndrome metabólico, lo que incrementa su riesgo de padecer diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares. Además, uno de los efectos secundarios más notables de la clozapina es la obesidad abdominal, que se ha identificado como un factor de riesgo significativo para enfermedades cardio metabólicas. (19).

Delacrétaz A, Vandenberghe F, Glatard A, Dubath C, Levier A, Gholam-Rezaee M, et al. (2019) Estados Unidos: En su estudio titulado: "Trastornos lipídicos en adolescentes tratados con antipsicóticos de segunda generación: determinantes clínicos del empeoramiento del lípido plasmático y aparición de hipercolesterolemia". Su objetivo fue: determinar la proporción de adolescentes con cambios tempranos en los niveles de lípidos en plasma $\geq 5\%$ y que desarrollan dislipidemia durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (SGAs). La prueba estadística utilizada fue: se utilizó la prueba t de Student. Se encontró que aquellos con un aumento temprano en el colesterol tenían una mayor probabilidad de desarrollar hipercolesterolemia ($P = .02$). Además, se observó una diferencia significativa entre los niveles de HDL-C en pacientes que mostraron una disminución de $\geq 5\%$ en el primer mes en comparación con aquellos cuya disminución fue $< 5\%$ ($P = .02$). Resultados: De los 53 adolescentes incluidos en el estudio, la mitad ($n = 26$; 49%) experimentó un aumento en los niveles totales de colesterol del 5% o más durante el primer mes de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Al observar la incidencia de hipercolesterolemia a lo largo del año, un tercio ($n = 8/24$; 33%) desarrolló hipercolesterolemia de inicio. Al aplicar la prueba t de Student, se encontró que la hipercolesterolemia se desarrolló con mayor frecuencia en pacientes femeninos ($P = .01$). Además, aquellos pacientes que mostraron un aumento temprano en el colesterol total $\geq 5\%$ también presentaron una mayor probabilidad de desarrollar hipercolesterolemia ($P = .02$). En cuanto a los niveles de HDL-C, los pacientes que tuvieron una disminución de $\geq 5\%$ en el primer mes mostraron un empeoramiento significativo en sus niveles de HDL-C después de 3 meses de tratamiento en comparación con aquellos cuya disminución fue menor al 5% ($P = .02$).



Conclusiones. El inicio del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en adolescentes está asociado a un notable aumento en los niveles de colesterol, con un riesgo particularmente elevado en las pacientes femeninas. Es esencial un monitoreo regular de los parámetros metabólicos en estos jóvenes para prevenir futuras complicaciones de salud (20).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Mamani D. Yoseline (2020). Perú. En la tesis titulada: "Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento atendidos en el hospital de día en salud mental y adicciones del hospital Hipólito Unanue de Tacna durante el año 2018 y 2019". El objetivo fue determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento atendidos en el Hospital de día en salud mental y adicciones del Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante un período mínimo de 6 meses de administración. El enfoque metodológico adoptado fue un estudio descriptivo observacional de tipo transversal, considerando variables sociodemográficas (edad, género, nivel educativo, ocupación, estado civil), metabólicas y antropométricas. Los datos fueron analizados utilizando Microsoft Excel 2019 e IBM SPSS v.24. Los hallazgos incluyen: el 60,4% de los participantes eran hombres; el 52,8% tenía entre 18 y 30 años; el 92,5% eran solteros; el 67,9% había completado la educación secundaria; el 77,4% no tenía empleo. Los medicamentos más comunes fueron la flufenazina y la risperidona (43,4% y 26,4%, respectivamente). Se encontró una prevalencia del 28,3% de síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, pero no se identificaron asociaciones estadísticas entre las variables y el resultado. En conclusión, aproximadamente un tercio de los pacientes con esquizofrenia presentan síndrome metabólico, alrededor del 40% muestra alteraciones en los niveles de triglicéridos y más de la mitad de las pacientes femeninas sufren de obesidad central (21).

Jorge Salas, José Ernesto (2020). Perú. En la tesis intitulada: "Uso de antipsicóticos atípicos como factor asociado a dislipidemias en pacientes con esquizofrenia.". Cuyo objetivo fue: Demostrar si el uso de antipsicóticos atípicos es un factor asociado a dislipidemias en pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz. Metodología: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La



población de estudio estuvo constituida por 150 pacientes usuarios de antipsicóticos, las cuales fueron divididas en 2 grupos: usuarios de antipsicóticos atípicos y convencionales. Resultados: No se apreciaron diferencias significativas en relación con las variables edad, género ni procedencia entre los grupos de estudio. La frecuencia de dislipidemias en pacientes esquizofrénicos que reciben tratamiento con antipsicóticos atípicos fue de 30%. La frecuencia de dislipidemias en pacientes esquizofrénicos que reciben tratamiento con antipsicóticos convencionales fue de 14%. El uso de antipsicóticos atípicos se asoció a dislipidemias en pacientes esquizofrénicos con un odds ratio de 2.63, el cual fue significativo ($p < 0.05$) Conclusión: El uso de antipsicóticos atípicos es un factor asociado a dislipidemias en pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz. (22).

Ricapa Miguel A, Guimas Luis B, Ticse Ray (2016) Perú. En el estudio titulado: "Perfil metabólico y factores asociados en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Salud Mental". Objetivo: Describir el perfil metabólico y factores asociados en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos que acudieron a consulta externa en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado–Hideyo Noguchi" durante un periodo de tres meses. Metodología: Estudio transversal, realizado entre mayo y julio del 2015. De manera consecutiva, fueron incluidos pacientes con esquizofrenia, en tratamiento con el mismo esquema antipsicótico por al menos 3 meses. Se tomaron medidas antropométricas y se recogió información del paciente y de su historia clínica. Se estimaron frecuencias y medidas de tendencia central para la estadística descriptiva. Los factores asociados al perfil metabólico se establecieron mediante análisis bivariado y multivariado, con el Síndrome Metabólico (SM) como variable dependiente. Resultados: De un total de 272 pacientes, 40,8% cumplieron criterios para SM según la ATP-III modificada; 6,3% presentaron diabetes, 8,1% hipertensión arterial, 43% sobrepeso, 28,7% obesidad y 74,3% presentaron al menos una alteración lipídica. El SM estuvo significativamente asociado a edad, antecedente familiar de infarto de miocardio (IM), índice de masa corporal (IMC) y uso de politerapia con antipsicóticos atípicos. Conclusión: La frecuencia de SM hallada en esta



muestra de pacientes esquizofrénicos fue elevada y estuvo asociada a una variedad de factores que es indispensable evaluar para un manejo integral y adecuado de cada paciente. (23).

Cubas Segura, Gladys María (2022) Perú. En el estudio titulado: "Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi". **Objetivo:** Determinar la incidencia de las reacciones adversas en pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi. Lima enero a Julio 2022. **Metodología:** Estudio descriptivo, observacional, de corte transversal no experimental. La muestra estuvo conformada por 214pacientes. El método de recolección de datos se basó en el fichaje. Se diseñó una ficha de recolección de datos como: medicamentos prescritos, manifestación clínica de la reacción adversa, signos y síntomas, factores asociados como edad, sexo, diagnóstico. **Resultados:** Se determinó la incidencia de la Reacción adversa en pacientes hospitalizados ,200 casos (93,5 %), de los cuales se encontró 81 casos del sexo femenino (37,9%), 133 casos en varones (62,1%), en los grupo etarios tuvo mayor incidencia en el rango de 25-39 años conformado por 104 casos (48,6%) ,en segundo lugar se presentó los rangos de 18-24 años y 40-64 años con 25.7 % para ambos. Entre los diagnósticos tenemos la esquizofrenia paranoide con 135 casos (63.1 %),seguido de Adicciones con 28 casos (13,1%), en tercer lugar los trastornos depresivos con 23 casos (10,7%)y trastorno bipolar con 23 casos (10,7%).Entre los Psicofármacos el que tuvo más prevalencia fue los antipsicóticos atípicos con 147 casos (68,7%)seguido de los antipsicóticos típicos con 37 casos (17,3%)., entre los medicamentos tenemos la quetiapina con 46 casos (21,5%), seguido de la risperidona 2mg.con 45 casos (21,0 %).Se concluye que la incidencia del estudio fue de 93 por cada 100,000pacientes. **Conclusión:** La farmacovigilancia es crucial para prevenir Reacciones Adversas. Las más comunes son las tipo A, y los antipsicóticos, especialmente la quetiapina, clozapina, presentan el mayor riesgo. La mayoría de las RA son de gravedad



moderada y se observan principalmente en pacientes con esquizofrenia, entre 25 y 59 años, siendo el género masculino el más afectado. Los efectos extrapiramidales son los más reportados, y existe un subregistro notable en las notificaciones de RA. (24).

2.1.3. Antecedentes locales

Ramos Quispe, Carmen Rosa; Montes Sence, Mabel Melissa (2017) Cusco. En la tesis intitulada: "Evaluación del uso de psicofármacos en pacientes con trastornos mentales del Hospital de Salud Mental "San Juan Pablo II en el periodo 2014 - 2015". Objetivo El objetivo del presente trabajo de investigación, fue evaluar el uso de psicofármacos en pacientes con trastornos mentales en el Hospital de Salud Mental "San Juan Pablo II" en el periodo 2014-2015. Metodología: El tipo de estudio de esta investigación es descriptivo de corte transversal y prospectivo, para lo cual se evaluaron, en un total de 236 historias clínicas con diagnóstico de trastornos mentales que cumplieron con los criterios de inclusión; se utilizó diferentes instrumentos para la recolección, procesamiento y análisis de la información, a fin de alcanzar los objetivos planteados, obtenidos de la revisión de historias clínicas de los pacientes. Resultados: En el estudio se observa del total de 236 pacientes; 155 (65.7%) son varones y 81 (34.3%) son mujeres, la edad promedio del total de pacientes fue 33.5% con un mínimo de y máximo de 24 y 36 años respectivamente, para las pruebas de Chi cuadrado en la comparación entre psicofármacos y diagnóstico al valor $p > 0.05$ no tienen relación significativa con mayor prescripción fueron los ansiolíticos con un 23.21%, los antipsicóticos atípicos con un 21.98%, los barbitúricos anticonvulsivantes con un 21.21%, los diagnósticos más frecuentes fueron: esquizofrenia con un 35.6%, trastornos mentales y de comportamiento debidos al uso de alcohol 19.10%, psicosis de tipo no orgánico y trastorno paranoide de la personalidad ambos con un 6.8%, el 80.5% de dosis prescritas de psicofármacos fueron consideradas adecuadas. Del total de pacientes el 78% presentan reacciones adversas dentro de ellas la mayor frecuencia de reacciones adversas se dio por los efectos extrapiramidales y la sedación, para las pruebas de Chi cuadrado en la comparación entre el grupo terapéutico y clasificación de la Rams por Rawling y Thompson al valor $p > 0.05$ tienen relación significativa; 58 (53.2%) son de tipo A, 3 (1.63%) son de tipo B, 81 (44.02%) son de tipo C y 2 (1.08%) de tipo E, del total de pacientes 86.95% presentaron interacciones



medicamentosas, el 66.5% fueron farmacodinámicas y el 33.5% farmacocinéticas, el 69.75 % fueron interacciones benéficas, 49 (23.9%) interacciones banales y 13 (6.34%) interacciones perjudiciales. Conclusión: De acuerdo a los datos anteriores se concluye que el presente trabajo es una primera aproximación al tema en la población hospitalizada por trastornos mentales en la ciudad del Cusco. La alta prevalencia de Rams como de interacciones medicamentosas pone en relevancia la necesidad de sensibilizar y capacitar tanto al personal como al paciente, familiares para el buen uso de psicofármacos para los diferentes tipos de trastornos mentales. (29)

Mendoza Villanueva, KA. (2018) Cusco. En la tesis para obtener el grado académico de maestra en gestión de servicios de salud, intitulada: "Impacto de la implementación de un programa de atención farmacéutica en pacientes con esquizofrenia estabilizados atendidos por consultorio externo en el hospital de salud mental San Juan Pablo II del Cusco". Universidad César Vallejo. Objetivo: Evaluar el impacto de la implementación de un Programa de Atención Farmacéutica en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, buscando optimizar las terapias farmacológicas, educando al paciente sobre su enfermedad y tratamiento. Metodología: Se realizó un estudio cuasiexperimental, con preprueba y posprueba de series cronológicas de dos grupos. La investigación fue llevada a cabo en un período de dos meses, y se separaron aleatoriamente en dos grupos de 24 pacientes que cumplían ciertos criterios de inclusión. Resultados: Tras la aplicación del programa, se observó una mejora en el grado de conocimiento de los pacientes acerca de su enfermedad y tratamiento. Se identificaron 76 Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), de los cuales se resolvieron el 66%. La mayoría de los pacientes del grupo experimental estaban satisfechos con el programa de Atención Farmacéutica (95.8%), en comparación con el 75% del grupo control. Se concluye que la implementación del programa de Atención Farmacéutica tuvo un impacto significativo en los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, en términos de mejor control de la enfermedad y mejora en los parámetros evaluados, en comparación con aquellos que solo recibieron tratamiento médico (30).

2.2 Bases Teóricas

2.2.1. Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental compleja que se ha investigado extensamente en la literatura médica. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esquizofrenia



representa una afección mental o un conjunto de patologías cuyas causas aún no se han identificado, y se distingue por alteraciones en el ámbito emocional, cognitivo, sensorial, comunicativo y conductual (27).

Investigaciones recientes sugieren que la esquizofrenia podría tener componentes genéticos y medioambientales que contribuyen a su aparición. Factores de riesgo, como el trauma prenatal, la exposición a virus durante el embarazo o complicaciones durante el parto, pueden aumentar la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad (25). Además, estudios neurobiológicos han mostrado anomalías en la estructura y función del cerebro en individuos con esquizofrenia, aunque estas anomalías no se observan consistentemente en todos los pacientes (26).

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en cuatro categorías principales: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas afectivos y síntomas cognitivos (28). Los síntomas positivos se refieren a un exceso o distorsión de las funciones normales del sujeto, y pueden incluir delirios, alucinaciones, catatonía y desorganización (29). Por otro lado, los síntomas negativos se caracterizan por la ausencia o disminución de la actividad normal, como el aplanamiento afectivo, la anhedonia, la alogia y la abulia, así como el retraimiento social (30). Los síntomas afectivos incluyen disforia, depresión y autolisis, y pueden aparecer en cualquier fase de la evolución de la enfermedad (31). Por último, los síntomas cognitivos están relacionados con las habilidades cognitivas del paciente, incluyendo la capacidad de abstracción y función ejecutiva, atención, memoria y lenguaje (32).

Existen diferentes tipos de esquizofrenia, como la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia desorganizada, la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia residual y la esquizofrenia indiferenciada (33). El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en criterios específicos, según la clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (34). Para ser diagnosticado con esquizofrenia, el paciente debe cumplir con al menos dos de los siguientes criterios: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento catatónico o negativo, o síntomas afectivos persistentes (35).

El tratamiento de la esquizofrenia se basa en una combinación de terapia farmacológica y psicosocial. La terapia farmacológica implica el uso de antipsicóticos, que ayudan a controlar los



síntomas psicóticos y reducen las recaídas (36). Por otro lado, la terapia psicosocial se enfoca en ayudar al paciente a mejorar sus habilidades sociales, de comunicación y de resolución de problemas, y puede incluir terapia individual, terapia grupal y terapia familiar (37).

Se establecen los siguientes factores etiológicos de esquizofrenia:

a) Genética:

La teoría más reconocida se basa en el modelo de vulnerabilidad al estrés y una predisposición de origen neurológico. La probabilidad de desarrollar la enfermedad es superior en parientes cercanos en comparación con la población general, lo que demuestra la presencia de elementos genéticos involucrados. (10).

b) Neurotransmisores:

La esquizofrenia es un trastorno que abarca diversas rutas vinculadas al desequilibrio en la transmisión de señales nerviosas, enfocándose principalmente en la ruta dopaminérgica, así como en neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (38). La teoría dopaminérgica sugiere que la hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico cerebral podría estar parcialmente implicada en el desarrollo de los síntomas esquizofrénicos (39). Numerosos estudios han relacionado la dopamina con la esquizofrenia, siendo la mayoría de los fármacos antipsicóticos bloqueadores de los receptores D2 postsinápticos y estimulantes del sistema dopaminérgico (40). Los hallazgos post-mortem de pacientes esquizofrénicos han demostrado un aumento de la densidad de los receptores dopaminérgicos en el encéfalo (41). Sin embargo, esta teoría no es suficiente para explicar la complejidad de esta enfermedad. La teoría serotoninérgica explica que los receptores 5-HT₂ tienen un efecto modulador sobre las neuronas dopaminérgicas en la corteza frontal (42). Existen evidencias de que algunos antipsicóticos atípicos pueden tener un efecto anti-5HT₂ y un efecto anti-D2 más débil (43).

c) Hallazgos Neurológicos:

La neuroimagen y los estudios con técnicas estructurales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) han revelado diversos hallazgos en pacientes con esquizofrenia, entre los cuales se incluyen dilatación ventricular,



ensanchamiento de los surcos, atonía cerebral, disminución del tamaño de los lóbulos temporal y frontal, así como del hipocampo y aumento de los ganglios basales (44). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la hipofrontalidad, que se relaciona con el predominio de síntomas negativos en la esquizofrenia (45). Además, se ha encontrado que la participación del lóbulo frontal se extiende al tálamo y al cerebelo, lo que sugiere que la enfermedad afecta a múltiples circuitos cerebrales (46).

Además, se han observado anomalías en los potenciales evocados y movimientos oculares lentos en pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere una disfunción en la transmisión neurosensorial y en su regulación a través del circuito córtico-pálido-talámico (47).

Estos hallazgos de la neuroimagen y los estudios estructurales son de gran importancia para la comprensión de la esquizofrenia como una enfermedad cerebral que afecta a múltiples circuitos y procesos neurosensoriales. Sin embargo, aún queda mucho por investigar en cuanto a la relación exacta entre estos hallazgos y los síntomas de la enfermedad.

d) Elementos Psicosociales

La causa exacta de la descompensación psicótica en la esquizofrenia a raíz del estrés psico-ambiental aún no se conoce con exactitud. Sin embargo, se ha encontrado que la dinámica familiar puede tener una relación con el pronóstico de la enfermedad, especialmente aquellas en las que hay un alto nivel de hostilidad e incompreensión. (48)

La influencia del ambiente social en el desarrollo y evolución de la esquizofrenia ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones. En particular, se ha observado que la calidad de las relaciones familiares puede tener un impacto significativo en el bienestar de los pacientes con esquizofrenia. (49) Por ejemplo, un estudio encontró que los pacientes que vivían en hogares con niveles más altos de crítica y hostilidad presentaban síntomas más graves y una peor calidad de vida. (50)

Es importante destacar que los factores familiares no son la única causa de la esquizofrenia y que otros factores biológicos y ambientales también desempeñan un papel



importante. Sin embargo, la dinámica familiar puede ser un elemento que se debe tener en cuenta a la hora de comprender la evolución y el pronóstico de la enfermedad. (51)

c) **Otras teorías**

A lo largo de la historia, se han propuesto varias teorías etiopatogénicas para explicar la esquizofrenia, incluidas las hipótesis autoinmune, vírica y endocrina. La hipótesis autoinmune postula que la taraxeina, una fracción específica de las inmunoglobulinas, podría estar presente en pacientes esquizofrénicos, lo que resultaría en cambios en las áreas septales del cerebro (52). Estas teorías, aunque interesantes, requieren más investigación para establecer una conexión sólida y comprender mejor el papel de los procesos autoinmunes, virales y endocrinos en la esquizofrenia (53).

2.2.1.1 Clasificación de Esquizofrenia

A pesar de las características comunes que definen a los pacientes con esquizofrenia, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) identifica cinco subtipos de esta enfermedad (54):

- a) **Esquizofrenia paranoide:** Es el subtipo más común y se caracteriza por delirios y alucinaciones paranoides, como delirios de persecución, referencia, celos, ideas genealógicas, misiones especiales o transformación corporal. Además, se pueden presentar alucinaciones auditivas, olfativas, gustativas, sexuales y corporales, y en raras ocasiones, alucinaciones visuales (55).
- b) **Esquizofrenia desorganizada o hebefrénica:** Se manifiesta con comportamiento irresponsable e impredecible, manierismos (movimientos inconexos) y alteraciones afectivas y de voluntad. El trastorno del pensamiento es una característica destacada en este subtipo (56).
- c) **Esquizofrenia catatónica:** Comprende alteraciones psicomotoras severas, que pueden oscilar desde la hiperactividad hasta el letargo, o desde la obediencia automática hasta el rechazo. La intensa conmoción es otro aspecto destacado en esta subcategoría (57).
- d) **Esquizofrenia indiferenciada:** Este subtipo abarca trastornos que cumplen con los criterios generales para el diagnóstico de esquizofrenia, pero no se ajustan a ninguno de



los subtipos anteriores o presentan características de más de uno sin un predominio claro de alguno en particular (58).

- e) **Esquizofrenia residual:** Simboliza la fase crónica del trastorno esquizofrénico, evidenciando una evolución notable desde las etapas tempranas hasta las últimas. Se distingue por la aparición de síntomas "negativos" y un deterioro constante (59).

2.2.1.2 Epidemiología

Los estudios epidemiológicos señalan que la incidencia de la esquizofrenia varía entre 7 y 20 casos por cada 100.000 habitantes por año (60). Esta variación se debe en parte a que el diagnóstico de esquizofrenia puede incluir un espectro más amplio de trastornos relacionados. Se estima que la prevalencia en la población general a lo largo de la vida es del 1%, lo que representa aproximadamente 400.000 pacientes con esquizofrenia en España y cerca de 52 millones de personas en todo el mundo (61).

El pico de incidencia en hombres se encuentra entre los 15 y 24 años, mientras que, en mujeres, se da entre los 25 y 34 años (62). La esquizofrenia rara vez se presenta en la infancia o después de los 40 años; sin embargo, algunos estudios sugieren que el 13% de los pacientes con esquizofrenia experimentan sus primeras manifestaciones en la quinta década de la vida, el 7% en la sexta y el 3% en la séptima década o después (63). Es crucial destacar que la probabilidad de suicidios en esta enfermedad varía entre un 18% y un 55%, siendo más comunes en hombres y en menores de 30 años (64). De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la esquizofrenia entre las 10 enfermedades que generan mayor discapacidad en la población adulta (65).

La esquizofrenia en Perú presenta una prevalencia estimada de 0,5%, lo que significa que, aproximadamente, 5 de cada 1,000 personas en Perú padecen esta enfermedad. A su vez, la incidencia de esquizofrenia en el país se calcula en 1,5 por 1.000 personas por año, indicando que alrededor de 1,5 de cada 1,000 personas desarrollarán esquizofrenia cada año. En cuanto a la edad de inicio, la esquizofrenia tiende a manifestarse, en promedio, a los 25 años en Perú. No obstante, es importante subrayar que esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, desde la infancia hasta la vejez. Respecto a las diferencias de género, se ha observado que la esquizofrenia es ligeramente más común en hombres que en mujeres. Además, la prevalencia de esta enfermedad



es mayor en personas pertenecientes a estratos socioeconómicos más bajos. Desde el punto de vista genético, la esquizofrenia es un trastorno complejo con un importante componente hereditario. Sin embargo, hasta la fecha, las causas genéticas exactas de la esquizofrenia aún no se conocen completamente.

Finalmente, es fundamental señalar que existen diversos factores ambientales que pueden contribuir al desarrollo de la esquizofrenia. Entre ellos se incluyen la exposición al estrés prenatal, el trauma durante la infancia y la vida en entornos urbanos (68).

La epidemiología de la esquizofrenia en Cusco es similar a la epidemiología de la esquizofrenia en otras partes del mundo. Sin embargo, hay algunos factores específicos que contribuyen a la misma en Cusco, la alta tasa de pobreza y la alta tasa de traumas psicológicos asociados, como la depresión, así como otros trastornos esquizoafectivos, sin embargo, hacen falta mayores estudios para determinar una buena correlación (69).

2.2.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la esquizofrenia es un proceso complejo que involucra una evaluación exhaustiva de los síntomas, la historia clínica y el funcionamiento del individuo. Los criterios diagnósticos actuales se basan en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5) (66), y en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición (CIE-11) (67).

Uno de los principales desafíos en el diagnóstico de la esquizofrenia es que los síntomas pueden variar significativamente entre los pacientes ya lo largo del tiempo. Para cumplir con los criterios de diagnóstico del DSM-5, los pacientes deben experimentar al menos dos síntomas psicóticos durante un mes, como alucinaciones, delirios, habla desorganizada, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico, y síntomas negativos como aplanamiento afectivo, alogia o abulia (68). Además, al menos uno de los síntomas debe ser delirios, alucinaciones o habla desorganizada.

La duración de la enfermedad también es importante en el diagnóstico de la esquizofrenia. Los síntomas deben persistir durante al menos seis meses, incluyendo al menos un mes de síntomas activos y un período de síntomas prodrómicos o residuales (66). Además, debe haber un deterioro significativo en el funcionamiento laboral, interpersonal o de autocuidado debido a los síntomas.



La CIE-11 también proporciona criterios diagnósticos para la esquizofrenia, que son similares a los del DSM-5, aunque con algunas diferencias en la terminología y los criterios específicos (64). Ambos sistemas de clasificación tienen en cuenta la exclusión de otras condiciones médicas y trastornos mentales que pueden causar síntomas similares a los de la esquizofrenia, como trastornos del ánimo con síntomas psicóticos, trastornos por uso de sustancias y trastornos del neurodesarrollo (66,67).

El proceso de diagnóstico también puede incluir pruebas médicas y psicológicas para descartar otras posibles causas de los síntomas y obtener una comprensión más completa de la condición del paciente (68). Estas pruebas pueden incluir análisis de sangre, pruebas de imagen cerebral, como resonancias magnéticas (RM) o tomografías computarizadas (TC), y evaluaciones neuropsicológicas.

En los últimos años, ha habido un creciente interés en mejorar la detección temprana y el diagnóstico de la esquizofrenia, especialmente en individuos jóvenes, para facilitar la aparición temprana y mejorar los resultados a largo plazo. También se está investigando la posibilidad de identificar biomarcadores y patrones de neuroimagen que puedan ayudar en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (70).

2.2.1.4 Tratamiento

a) Historia

Los primeros abordajes terapéuticos de la esquizofrenia se fundamentan en la aplicación de choques inducidos por elementos externos, originando comas y convulsiones. En 1949, el neurocirujano lusitano Egas Moniz descubrió las propiedades terapéuticas de la lobotomía prefrontal para ciertas psicosis (71). Este procedimiento quirúrgico consistía en seccionar fibras nerviosas en la zona frontal del cerebro, desvinculando la corteza frontal del resto del órgano. La técnica implicaba perforar el cráneo e introducir instrumentos especializados para cortar las fibras nerviosas del lóbulo frontal. Durante la década de 1960, con el avance de los fármacos antipsicóticos, la lobotomía fue



descontinuada y tachada de "práctica atroz" por la comunidad psiquiátrica, hasta ser declarada ilegal en varios países (72).

Estos métodos se complementaban con terapias psicoanalíticas, lo que permitía un control exhaustivo del paciente, que generalmente estaba hospitalizado. Los avances en la psicofarmacología facilitaron la transición de un tratamiento hospitalario e institucionalizado al tratamiento ambulatorio (73).

En 1952, la clorpromazina fue desechada como primer antipsicótico utilizado en humanos, en un paciente con manía en el Hospital Militar Val de Grace en París (74). Fue administrada junto con un opiáceo (petidina), un barbitúrico (pentotal) y terapia electroconvulsiva. Posteriormente, Paul Janssen desarrolló el haloperidol, lo que revolucionó los tratamientos y sigue siendo ampliamente utilizado en la actualidad (75). Hoy en día, se reconoce que el tratamiento de la esquizofrenia requiere un enfoque multidisciplinario que incluye alteraciones farmacológicas, sociales, legales, psicológicas y educativas.

b) Terapia Psicológica

El objetivo principal de estos tratamientos es lograr que los pacientes adquieran conciencia de la enfermedad (insight), mejoren sus habilidades funcionales y aumenten su interacción social (76). Estos tratamientos abarcan diversas terapias, como:

- Rehabilitación psicosocial: consta de tres etapas, evaluación, planificación e intervención.
- psicoterapia grupal
- psicoterapia individual
- Terapia cognitivo-conductual
- Educación psicosocial para la familia.

Aunque el tratamiento psicológico y la rehabilitación son complementos excelentes, no abordan la causa subyacente de la esquizofrenia, por lo que es necesario implementar un tratamiento farmacológico (77).

c) Terapia Farmacológica



Los antipsicóticos son el tratamiento principal para pacientes con esquizofrenia, tanto en episodios agudos como en el tratamiento de mantenimiento (78). Existe un debate continuo sobre la eficacia entre los diferentes medicamentos antipsicóticos, evaluando el balance beneficio/riesgo y sus distintos mecanismos de acción.

Todos los antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos, ya que la hiperdopaminergia presináptica se asocia con la psicosis en la esquizofrenia (79). Los antipsicóticos de primera generación o clásicos, como la clorpromazina y el haloperidol, son efectivos en reducir síntomas positivos (alucinaciones, delirios), pero su eficacia es limitada. Estudios clínicos han mostrado las restricciones de estos fármacos, como respuesta inadecuada en 20-40% de los pacientes, baja eficacia en síntomas negativos y cognitivos, altas tasas de recaída (35%), efectos extrapiramidales frecuentes y altas tasas de abandono debido a efectos agresivos (80).

La hipótesis dopaminérgica no es suficiente para explicar la fisiopatología de la esquizofrenia, lo que ha llevado al desarrollo de antipsicóticos atípicos que actúan en otras vías (81). Estos medicamentos, como quetiapina, clozapina, olanzapina, risperidona y amisulprida, tienen un efecto más amplio, incluyendo síntomas negativos, cognitivos, afectivos y control de impulsos. Los antipsicóticos atípicos bloquean el receptor de dopamina D2 de manera "transitoria", lo que evita efectos extrapiramidales (82). Además, actúan sobre otros receptores, como los de serotonina, limitando los efectos no deseados. A pesar de las diferencias en potencia, propiedades farmacológicas y capacidad para inducir efectos adversos, los antipsicóticos clásicos y atípicos han demostrado una eficacia similar en tratar síntomas positivos y prevenir recurrencias. En la práctica clínica, las guías de consenso son comunes y los tratamientos farmacológicos deben ser introducidos con precaución, comenzando con dosis bajas para minimizar los efectos secundarios. Los antipsicóticos atípicos son generalmente la primera opción debido a su mejor tolerabilidad y menor riesgo de discinesias tardías (83).

La adherencia al tratamiento y la cumplimentación farmacológica son fundamentales para lograr el efecto deseado en pacientes con esquizofrenia. La formulación intramuscular DEPOT de antipsicóticos intentó abordar este problema, pero presenta problemas



farmacocinéticos y mala tolerabilidad local crónica y sistémica. Es esencial determinar el tratamiento óptimo en esquizofrenia mediante un análisis individualizado de la relación beneficio/riesgo, incluyendo manifestaciones clínicas, factores genéticos y correlaciones entre genotipo y endofenotipo (84).

2.2.2 Clozapina

2.2.2.1 Historia

La clozapina, un antipsicótico atípico, ha experimentado una trayectoria histórica única a lo largo de su desarrollo. A pesar de que sus características bioquímicas sugieren que debería funcionar como un antidepresivo, ha demostrado ser un antipsicótico eficaz y se considera el primer antipsicótico de segunda generación (85). La comercialización y el uso de la clozapina han enfrentado varios desafíos a lo largo de su historia, que se puede dividir en tres etapas principales.

El primer período comenzó con la síntesis química de la clozapina en 1959 y su uso clínico como antipsicótico. Inicialmente, los estudios en animales mostraron un perfil farmacológico similar al de la clorpromazina (86). Según Wander, "los efectos antipsicóticos de la clozapina fueron comparables a los de la clorpromazina" (86). Después de ser patentada en 1960, se realizaron ensayos clínicos en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Berna (Suiza), aunque no tuvieron éxito debido a las bajas dosis utilizadas. Un segundo estudio en Austria con dosis más altas mostró resultados prometedores, lo que llevó a su comercialización en varios países. Este éxito inicial fue importante para establecer la clozapina como un tratamiento viable para la esquizofrenia.

El segundo período estuvo marcado por la aparición de casos de agranulocitosis, un efecto secundario grave que dejó la retirada de la clozapina en muchos países o su uso restringido en otros (87). Alvir y colaboradores informaron que "la agranulocitosis es un efecto secundario potencialmente mortal asociado con el uso de la clozapina" (87). A pesar de estos efectos secundarios, los médicos plantearon su reutilización debido a su eficacia en pacientes con enfermedad grave que no respondieron a otros antipsicóticos. La preocupación por los efectos adversos de la clozapina fue una barrera importante para su adopción generalizada en este período.

El tercer período comenzó con la publicación del ensayo clínico multicéntrico "US Clozaril Multicenter Trial" en 1988, que permitió la reintroducción de la clozapina en EE. UU. y



el Reino Unido (88). Este ensayo demostró que la clozapina era más eficaz que la clorpromazina en el tratamiento de síntomas tanto positivos como negativos en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento. Kane y colaboradores afirmaron que "la clozapina mostró una eficacia significativamente mayor que la clorpromazina" (88). Posteriormente, se establecerá un programa especial de seguimiento basado en un control estricto del recuento de leucocitos para prevenir casos de agranulocitosis. La clozapina actualmente viene siendo comercializada por distintas farmacéuticas, entre las principales se encuentra, Novartis Farmacéutica, tras la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz en 1997, así como Mylan y Teva Pharmaceuticals, que fabrican una versión genérica de clozapina, entre otras autorizadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos.

2.2.2.2 Características

El cerebro se compone de redes altamente organizadas formadas por células especializadas conocidas como neuronas, que se comunican a través de reacciones químicas (89). Los fármacos tienen como objetivo corregir las anomalías psicológicas en la comunicación química entre neuronas causadas por trastornos psiquiátricos. Esta comunicación química entre neuronas se basa en la liberación de neurotransmisores (como la dopamina y la serotonina) hacia sus receptores correspondientes.

La efectividad de los antipsicóticos se relaciona con su afinidad por los diferentes receptores neuronales. Un antipsicótico de primera generación como el haloperidol muestra la mayor afinidad por los receptores de dopamina D2/D1 (90). Por otro lado, la clozapina, un antipsicótico de segunda generación, tiene afinidad por varios receptores y menor afinidad por los receptores de dopamina (91). Esta característica bioquímica distingue a los antipsicóticos de segunda generación y, en ocasiones, se les denomina atípicos.

La distinción en la acción también se manifiesta en los efectos colaterales. Los antipsicóticos de primera generación suelen generar somnolencia y efectos extrapiramidales, como temblores, deambulación lenta y dificultad en los movimientos. Por otro lado, los antipsicóticos de segunda generación, debido a su menor impacto en los receptores dopaminérgicos, no ocasionan estos efectos secundarios extrapiramidales; sin embargo, su interacción con los receptores de serotonina

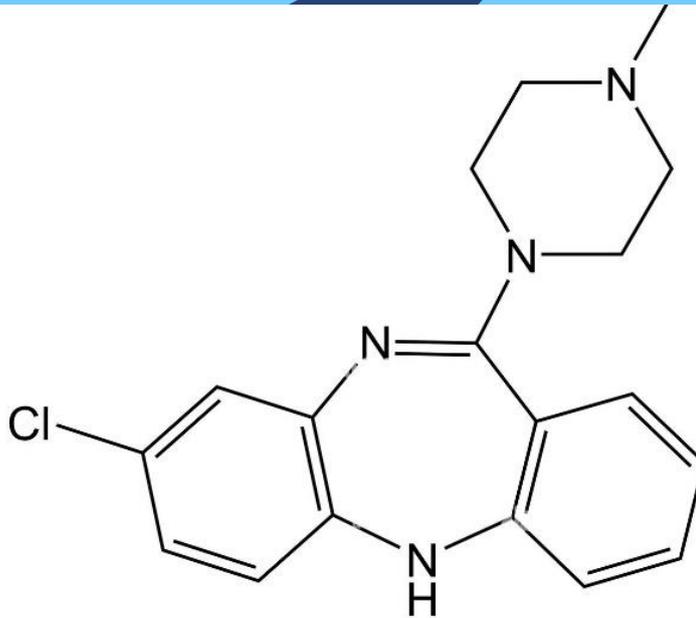


puede desencadenar un síndrome serotoninérgico, que constituye un efecto adverso que requiere atención médica (92).

2.2.2.3 Mecanismo de Acción

El mecanismo exacto mediante el cual la clozapina funciona aún no se comprende del todo, pero parece ser más intrincado que el de los antipsicóticos tradicionales. Es posible que involucre sistemas neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, acetilcolina y que modifique de manera regional la función del sistema dopaminérgico mesolímbico (93). La clozapina es un antipsicótico derivado de la dibenzodiazepina y se le considera un bloqueador dopaminérgico suave, ya que bloquea los receptores dopaminérgicos D1 y D2. Es considerada el prototipo de antipsicótico atípico, el carácter de atipicidad se lo da el antagonismo doble 5HT₂ - D₂. Sin embargo, posee uno de los más complejos perfiles farmacodinámicos. Es altamente efectiva y puede lograr un efecto antipsicótico en casos donde otras moléculas antipsicóticas no tienen respuesta. Por eso se la emplea en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Puede alcanzar la acción antipsicótica con un bloqueo de los receptores D₂ inferior al 60%, que se considera el mínimo necesario para que las drogas tengan eficacia, de modo general se describe que actúa como agonista parcial de receptores D₂ y D₃ de dopamina y 5HT_{1A} de serotonina y antagonista de receptores 5HT_{2B} y 5HT_{2A} de serotonina. - Es también antagonista de receptores histaminérgicos H₁, baja afinidad por receptores alfa-1 adrenérgicos y colinérgicos (95). Asimismo, estimula ligeramente la producción de prolactina. Posee diversas propiedades farmacológicas, como actividad antiemética, anticolinérgica, sedante y bloqueante alfa-adrenérgica (95). También presenta una actividad bloqueante ganglionar tenue, así como propiedades antihistamínicas y antiserotonérgicas, especialmente en los receptores 5HT₂ (96).

Estructura Molecular



Clozapine (C₁₈H₁₉ClN₄)

Fórmula extraída de: García López M, Fernández Rodriguez A, Martínez Pérez J.

Estructura molecular de la clozapina [Esquema]. Madrid: Laboratorio de Neurofarmacología, Universidad de Ciencias Médicas; 2018.

La estructura química de la clozapina es bastante compleja y característica, lo que le confiere una serie de propiedades farmacológicas únicas. A continuación, se detalla la estructura molecular de la clozapina:

Fórmula Química:

- La fórmula química de la clozapina es C₁₈H₁₉ClN₄.

Clasificación y Estructura:

- La clozapina es una dibenzodiazepina, específicamente se clasifica como una 3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-11H-benzo[b][1,4]benzodiazepina según la nomenclatura IUPAC.
- Como una dibenzodiazepina, la clozapina tiene una estructura tricíclica que incluye dos anillos bencénicos y un anillo diazepínico.



Descripción de la Estructura:

- En la estructura de la clozapina, el anillo diazepínico está fusionado con dos anillos bencénicos.
- La clozapina tiene un átomo de cloro en la posición 3, y un grupo 4-metilpiperazin-1-il en la posición 6 del sistema de anillos tricíclicos.

Peso Molecular:

- El peso molecular de la clozapina es de aproximadamente 326.8 g/mol.

Esta estructura molecular le confiere a la clozapina la capacidad de interactuar con varios tipos de receptores en el cerebro, incluidos los receptores de dopamina y serotonina, lo que está relacionado con su mecanismo de acción como antipsicótico. Además, la estructura de la clozapina es lo que le permite tener una serie de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas que la diferencian de otros antipsicóticos.

2.2.2,4 Farmacocinética y farmacodinamia

La absorción de la clozapina por vía oral es alta, oscilando entre el 90-95%, y la presencia de alimentos en el estómago no afecta la rapidez ni la cantidad de absorción del medicamento. La clozapina pasa por un proceso de metabolización de primer paso de intensidad moderada, lo que resulta en una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 50-60%. Cuando se administra en dosis bajas dos veces al día, los niveles máximos de clozapina en el plasma se alcanzan en un promedio de 2,1 horas. La clozapina se une a las proteínas plasmáticas en un 95% aproximadamente y presenta una eliminación bifásica con una vida media final cercana a las 12 horas (97).

La clozapina no ocasiona catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por sustancias como la apomorfina o la anfetamina en investigaciones farmacológicas. La actividad de la clozapina en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5 es tenue, pero demuestra una alta afinidad por los receptores D4. Además, la clozapina posee potentes efectos



anti-ara-adrenergicos, anticomergicos, antimastimicos y efectos excitatorios en la reaccion inhibitoria. También se ha descubierto que tiene propiedades antiserotoninérgicas (98).

La clozapina se metaboliza casi completamente antes de ser eliminada. Entre sus principales metabolitos, solo el desmetilo es activo. Aunque las acciones farmacológicas del desmetilo son parecidas a las de la clozapina, son probablemente más débiles y de menor duración. En la orina y las heces, solo se hallan pequeñas cantidades de la sustancia sin modificaciones. aproximadamente el 50% de la dosis administrada se excreta como metabolitos a través de la orina y el 30% mediante las heces (98).

2.2.2.5 Indicaciones

a) Trastornos Psicóticos

La clozapina es un medicamento utilizado en el tratamiento sintomático de trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, siendo un componente crucial en el manejo de episodios psicóticos agudos y en el control del comportamiento violento en pacientes esquizofrénicos. Además, es esencial para la estabilidad a largo plazo, con el propósito de mantener la remisión de síntomas y reducir el riesgo de recaída (99). Los antipsicóticos son la principal clase de fármacos empleados en todas las fases y subtipos de la esquizofrenia, así como en diversos grupos de pacientes.

La respuesta y tolerancia a los antipsicóticos difieren entre los pacientes; aquellos que no reaccionan o toleran un medicamento pueden ser tratados exitosamente utilizando un agente de una clase diferente o con un perfil distinto de efectos secundarios (100). La clozapina ha probado ser un antipsicótico eficiente, de acción veloz y amplio espectro en estudios controlados y no controlados, siendo efectiva en síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, a diferencia de los antipsicóticos convencionales (101).

Debido a que la clozapina generalmente no provoca efectos extrapiramidales, ya que tiene baja afinidad por los receptores postsinápticos D1 y D2, los causantes de dichos efectos, se considera una opción para pacientes que no responde adecuadamente al tratamiento con antipsicóticos convencionales (101).



Se aconseja que el paciente reciba un tratamiento apropiado con al menos dos agentes antipsicóticos de al menos dos clases químicas distintas antes de ser considerado candidato para la terapia con clozapina. En el tratamiento de la esquizofrenia, un trastorno psicótico que afecta gravemente diversos aspectos de la vida del paciente, la clozapina se utiliza para tratar síntomas sintomáticos en pacientes cuya enfermedad no responde adecuadamente a otros antipsicóticos. Las manifestaciones de la esquizofrenia involucran múltiples síntomas psicológicos, que incluyen síntomas positivos y negativos, así como síntomas desorganizados (101). La clozapina ha demostrado ser más eficaz que otros antipsicóticos en la mejora de estos síntomas y en la mejora de la calidad de vida y el funcionamiento social de los pacientes (102).

b) Esquizofrenia

La clozapina se emplea en el tratamiento sintomático de la esquizofrenia en pacientes con una enfermedad grave que no responde adecuadamente a los antipsicóticos convencionales (103). La esquizofrenia es un trastorno psicótico grave que afecta múltiples aspectos de la vida del paciente y se asocia con un alto riesgo de suicidio y comportamientos que ponen en peligro la vida. Las manifestaciones de la esquizofrenia abarcan diversos psicológicos, como la percepción (p. ej., alucinaciones), ideación, evaluación de la realidad (p. ej., delirios), emoción (p. ej., afecto inapropiado), procesos de pensamiento, comportamiento (p. ej., catatonía, desorganización), atención, concentración y motivación (p. ej., abulia, opiniones de la intención y planificación), y juicio (104).

Los principales síntomas de este trastorno se describen generalmente en términos de síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos incluyen alucinaciones, comportamiento extraño, hostilidad, falta de cooperación e ideación paranoide, mientras que los síntomas negativos comprenden el alcance limitado y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), alogia, apatía y abulia (105). Los síntomas desorganizados abarcan el lenguaje desorganizado, el trastorno del pensamiento y la atención deficiente.



Se ha demostrado que la clozapina es mucho más efectiva que la clorpromazina y la benzotropina en la mejora tanto de los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia (106). Los pacientes tratados con clozapina experimentaron una mejora clínicamente significativa en la calidad de vida y el funcionamiento social, incluida la desinstitucionalización, las relaciones interpersonales y la capacidad para mantener un empleo o asistir a la escuela en pacientes con esquizofrenia resistente a los antipsicóticos.

2.2.2.6 Dosificación

El tratamiento con clozapina en adultos se administra por vía oral y comienza con una dosis inicial de 12,5 mg cada 12 a 24 horas durante el primer día, seguida de 25 mg cada 12 a 24 horas en el segundo día, dependiendo de la respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse en 25-50 mg hasta alcanzar un máximo de 300 mg/día en un período de 2-3 semanas (107). Si es necesario, la dosis diaria puede incrementarse en 50-100 mg cada media semana o semanalmente hasta una dosis máxima de 900 mg/día, aunque es importante tener en cuenta que pueden presentar más efectos secundarios si se superan los 450 mg/día (108). No es necesario dividir la dosis diaria total de manera uniforme, y se puede administrar la dosis más alta al acostarse.

Una vez logrado el efecto terapéutico máximo, se recomienda un ajuste cauteloso descendente para el mantenimiento del tratamiento (109). Si la dosis no excede de 200 mg, puede administrarse en una sola toma por la noche. Al finalizar la terapia, se sugiere una reducción gradual durante 1-2 semanas. En caso de interrupción abrupta debido a leucopenia, es importante observar al paciente por posibles recurrencias de síntomas psicóticos (108).

Si se reinicia la terapia y el intervalo desde la última dosis no excede de 2 días, se recomienda comenzar con 12,5 mg cada 12-24 horas el primer día y ajustar la dosis más rápidamente que en el tratamiento inicial. En pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria o cardíaca, el ajuste debe realizarse con precaución (108). Al sustituir un neuroléptico clásico por clozapina, no se deben combinar ambos medicamentos. En su lugar, reduzca gradualmente la dosis del neuroléptico clásico durante una semana y, 24 horas después de su retirada completa, inicie el tratamiento con clozapina según el esquema descrito anteriormente



(105). En ancianos, la dosis inicial recomendada es de 12,5 mg cada 24 horas el primer día, con incrementos posteriores de 25 mg/día (107).

2.2.2.7 Reacciones Adversas

Los efectos adversos vinculados con la clozapina suelen ser frecuentes y, en algunos casos, pueden ser reversibles o graves (108). La mayoría de estas reacciones adversas son una amplificación de la acción farmacológica del medicamento y principalmente al sistema nervioso central y al sistema nervioso autónomo. aproximadamente el 1% de los pacientes experimenta agranulocitosis, y la mayoría de estos casos (cerca del 80%) se presentan en las primeras 18 semanas de tratamiento (109). Alrededor del 16% de los pacientes tratados con clozapina deben interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos.

Los efectos secundarios más habituales de la clozapina abarcan:

Muy frecuentes (> 25%): somnolencia, sedación e hipersalivación (110).

Frecuentes (10-25%): mareos, efectos secundarios cardíacos potenciales (taquicardia, fatiga e hipotensión ortostática) que pueden presentarse ocasionalmente al ajustar las dosis de clozapina; estos efectos pueden evitarse aumentando la dosis en no más de 50 mg cada dos días. La hipotensión ortostática, que se manifiesta como mareos al cambiar de posición, puede ser controlada por el paciente si aprende a levantarse lentamente desde una posición tumbada. También se incluyen el estreñimiento (generalmente leve, aunque se han reportado casos de obstrucción intestinal e íleo paralítico) (110).

Ocasionalmente (1-9%): Dolor de cabeza, convulsiones (no combinar con carbamazepina), desmayos, temblores, rigidez muscular, inquietud motora, síndrome maligno neuroléptico, disminución de la presión arterial al ponerse de pie con o sin desmayo (particularmente en las primeras etapas del tratamiento), hipertensión, alteraciones en el electrocardiograma, náuseas, vómitos, dolor estomacal, diarrea, aumento en los niveles de enzimas hepáticas, incontinencia urinaria, retención de orina, fiebre, aumento de peso, secuela bucal, visión borrosa y sudoración (111).

Raramente (<1%): falta de sueño, disminución de leucocitos, reducción de neutrófilos, ausencia de granulocitos, incremento de eosinófilos y/o aumento de leucocitos, falta de



coordinación, dificultad en el habla, inquietud, desánimo, dolor en el pecho, alteraciones del ritmo cardíaco, inflamación del pericardio, coloración amarillenta de la piel y ojos debido a problemas biliares, disfunción eréctil, erección prolongada y dolorosa, dilatación de las pupilas, inflamación de la piel, enrojecimiento, ronchas, dificultad para respirar, tos y secreción nasal (111).

2.2.3 Clozapina y Dislipidemia, aumento de peso

La clozapina es un antipsicótico atípico utilizado principalmente en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. A pesar de su eficacia clínica en pacientes que no responden a otros antipsicóticos, la clozapina también se ha asociado con efectos metabólicos adversos, como dislipidemia, obesidad y riesgo cardiovascular (114).

La dislipidemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles anormales de lípidos en la sangre, como colesterol alto, triglicéridos elevados o niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La dislipidemia puede ser un efecto adverso de la clozapina, lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes tratados con este medicamento (115). Se ha observado que la clozapina puede provocar un aumento significativo en los niveles de colesterol total, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y triglicéridos, mientras que también puede disminuir los niveles de colesterol HDL (116).

La obesidad es otro efecto secundario preocupante del tratamiento con clozapina. La clozapina puede inducir un aumento de peso significativo en los pacientes, lo que a su vez aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares (117). El mecanismo exacto detrás del aumento de peso inducido por clozapina aún no está completamente claro, pero se cree que puede estar relacionado con su capacidad para bloquear los receptores de serotonina e histamina, lo que lleva a un aumento del apetito y la retención de líquidos (118).

El riesgo cardiovascular en pacientes tratados con clozapina es un tema de gran preocupación. La combinación de dislipidemia y obesidad aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Además, la clozapina también se ha



relacionado con efectos adversos directos en el sistema cardiovascular, como taquicardia, hipotensión ortostática y cambios en el electrocardiograma, como prolongación del intervalo QT (119).

Los estudios han mostrado que la prevalencia del síndrome metabólico, que incluye dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, es significativamente mayor en pacientes tratados con clozapina en comparación con aquellos tratados con otros antipsicóticos (120). Además, se ha observado que el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 es mayor en pacientes tratados con clozapina (121).

Es fundamental llevar a cabo una monitorización cuidadosa y regular de los parámetros metabólicos y cardiovasculares en pacientes tratados con clozapina. La evaluación del perfil lipídico, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial deben realizarse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo (122). También se recomienda fomentar estilos de vida saludable, como una dieta equilibrada y actividad física regular, para prevenir y controlar los efectos adversos metabólicos y cardiovasculares asociados con la clozapina (123).

2.2.2.8 Interacciones medicamentosas

La clozapina puede interactuar con fármacos mielosupresores, ya que podría intensificar el efecto secundario de agranulocitosis. Se recomienda evitar el uso concomitante con otros medicamentos utilizados para controlar convulsiones o estados convulsivos (112). No se debe administrar junto con depresores del SNC, especialmente benzodiazepinas, ni con fenitoína o carbamazepina, ya que estos pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de clozapina debido a la inducción de su metabolismo hepático, lo que afecta significativamente su efecto (113). Por otro lado, los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina.

Se han documentado interacciones con amitriptilina, carbamazepina, cimetidina, ciprofloxacino, clobazam, diazepam, enalapril, fenitoína, litio, lorazepam y nortriptilina (114). La clozapina puede reducir el efecto de medicamentos que utilizan la vía metabólica CYP2D6, como tramadol, codeína, hidrocodona y oxicodona. Los fumadores



pueden experimentar un aumento significativo en la tasa metabólica de eliminación de la clozapina. Asimismo, la administración simultánea de metoclopramida puede potenciar los efectos secundarios extrapiramidales (115).

En cuanto a interacciones con litio, valproato de sodio, fluoxetina, levotiroxina, espironolactona y metformina, se ha informado un aumento del efecto farmacológico de clozapina cuando se administra junto con fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, aunque no se ha observado una mejora en el efecto farmacológico de la fluoxetina (112). Los benzodiazepinas pueden potenciar la toxicidad de clozapina, resultando en delirio tóxico y colapso. La cafeína podría inhibir el efecto antipsicótico de clozapina por antagonismo dopaminérgico (113). El enalapril puede potenciar la toxicidad de clozapina, con la aparición de síncope, mientras que la levodopa puede inhibir el efecto de clozapina debido a acciones dopaminérgicas antagonistas (114). La rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina, lo que reduce su efecto al inducir su metabolismo hepático. Las sales de litio pueden potenciar la toxicidad de clozapina, provocando agranulocitosis y episodios convulsivos. La administración concomitante de clozapina y valproato puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de clozapina, pero no se ha informado un incremento en efectos secundarios ni una pérdida en el control de los síntomas psicóticos (115).

Es crucial supervisar el conteo de leucocitos en pacientes que reciben tratamiento con clozapina debido al riesgo de agranulocitosis. La clozapina debe ser reservada para pacientes con esquizofrenia que no respondan o no toleren otros antipsicóticos, siempre que el conteo de leucocitos sea igual o superior a $3500/\text{mm}^3$ y se realicen controles leucocitarios de forma regular (semanalmente durante las primeras 18 semanas y, posteriormente, al menos mensualmente durante el tratamiento) (112). Se debe instruir a los pacientes para que se comuniquen con su médico en caso de cualquier infección, especialmente si experimentan síntomas similares a la queja o alguna infección que pueda indicar neutropenia. Si el tratamiento con clozapina conduce a un conteo de leucocitos $< 3500/\text{mm}^3$ y/o un conteo absoluto de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$,



2.2.3.1 Lípidos

Los lípidos representan un conjunto heterogéneo de moléculas orgánicas compuestas mayoritariamente por carbono e hidrógeno, y en menor medida, oxígeno. Estas moléculas son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos como alcohol, éter y cloroformo. Los lípidos desempeñan diversas funciones biológicas, como vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales hallados en las grasas de los alimentos naturales, así como actuar como aislantes térmicos en ciertos tejidos y órganos (124).

Las lipoproteínas, que consisten en una combinación de lípidos y proteínas, facilitan el transporte de lípidos en la sangre. Los lípidos están comúnmente relacionados con enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus y la aterosclerosis (125).

2.2.3.2 Clasificación

Los lípidos se clasifican según su estructura en simples, compuestos y derivados.

- **Lípidos simples:** Estos son ésteres de ácidos grasos que contienen diferentes alcoholes. Las grasas (en estado líquido, como los aceites) y las ceras (en estado sólido) se incluyen en este grupo.
- **Lípidos compuestos:** Son ésteres de ácidos grasos que contienen diferentes grupos junto con un alcohol y un ácido graso. Dentro de esta categoría se encuentran:
 - **Fosfolípidos:** Lípidos formados por ácidos grasos, un alcohol y un residuo de ácido fosfórico.
 - **Glucolípidos:** Lípidos formados por un ácido graso, esfingosina y carbohidratos.

Sulfolípidos y aminolípidos.

(126).

2.2.3.3 Funciones

Las grasas cumplen diversas funciones en el organismo, como fuente de energía a través de la beta-oxidación, excepto en las células del sistema nervioso central y los eritrocitos (127). Además, actúa como reserva de energía para cubrir necesidades a largo plazo y contribuye en la regulación de la temperatura corporal.



Desde un punto de vista estructural, los lípidos, en particular los fosfolípidos, proteínas y colesterol, determinan las propiedades fisicoquímicas, de las membranas celulares, desempeñando funciones esenciales como el reconocimiento celular, transporte de nutrientes, acciones metabólicas y actividades enzimáticas (127).

Por otro lado, los lípidos también desempeñan un papel en la regulación hormonal, ya que ciertos esteroides actúan como hormonas y facilitan reacciones químicas específicas (128). Además, algunos ácidos grasos esenciales como el ácido araquidónico, linoleico y linolénico no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que deben ser ingeridos en la dieta (127).

2.2.3.4 Colesterol

El colesterol es una molécula (3-hidroxi-5,6 colesteno) que tiene una porción polar, asociada al grupo hidroxilo, y una parte apolar. Este componente es fundamental para las células de los vertebrados, dado que integra la membrana plasmática y es precursor de lipoproteínas, vitamina D, sales biliares y hormonas (tales como andrógenos, estrógenos, progestágenos, glucocorticoides y mineralocorticoides) (129).

El organismo obtiene el colesterol de dos fuentes principales: la dieta (colesterol exógeno) y la síntesis endógena (colesterol producido por el organismo) (129). Las células nucleadas de los tejidos tienen la capacidad de sintetizar colesterol, proceso que ocurre en la fracción microsómica del retículo endoplásmico del citosol (130).

Dado que el colesterol es hidrofóbico, se transporta en la sangre mediante lipoproteínas. Su metabolismo es complejo y está sujeto a mecanismos de regulación sofisticados (130).

2.2.3.5 Absorción

El colesterol y otros componentes lipídicos provenientes de la dieta son hidrolizados y solubilizados en micelas mixtas, los cuales incluyen fosfolípidos, ácidos grasos y ácidos biliares. Posteriormente, estos compuestos son absorbidos por las células del intestino delgado (enterocitos) a través del receptor NPC1-L1 (131).

2.2.3.6 Eliminación

El proceso de eliminación del colesterol en el cuerpo humano es esencial para mantener niveles adecuados de lípidos y evitar enfermedades cardiovasculares. Cuando hay exceso de



colecsterol en las células, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) juegan un papel importante en el transporte reverso del colecsterol (RCT), llevándolo desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

En el hígado, el colecsterol se convierte en ácidos biliares mediante un proceso llamado síntesis de ácidos biliares, en el cual las enzimas hepáticas catabolizan el colecsterol en ácido cólico y ácido quenodeoxicólico. Estos ácidos biliares se conjugan con glicina o taurina para formar sales biliares, que se excretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar. Posteriormente, las sales biliares se liberan en el intestino delgado durante la digestión para facilitar la absorción de grasas y vitaminas liposolubles.

Una pequeña parte de las sales biliares se excreta en las heces, lo que representa la principal vía de eliminación del colecsterol del cuerpo. El resto se reabsorbe en el intestino delgado y se recicla en el hígado a través del llamado ciclo enterohepático. La regulación de este proceso es crucial para mantener la homeostasis del colecsterol y prevenir el desarrollo de enfermedades relacionadas con el colecsterol, como la aterosclerosis (132).

2.2.3.6 Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos por lípidos y proteínas que tienen la función principal de transportar lípidos, como colecsterol y triglicéridos, a través del torrente sanguíneo y entre los diferentes tejidos del cuerpo (133). La naturaleza hidrofóbica de los lípidos hace que su transporte en la sangre, un medio acuoso, sea un desafío. Las lipoproteínas solucionan este problema encapsulando los lípidos en su núcleo y exponiendo las proteínas, llamadas apolipoproteínas, en su superficie. Estas apolipoproteínas permiten la interacción con receptores y enzimas en los tejidos diana (134).

Existen varios tipos de lipoproteínas clasificadas según su densidad y función:

- Quilomicrones: son las lipoproteínas de menor densidad y mayor tamaño. Transportan triglicéridos y colecsterol dietéticos desde el intestino delgado a los tejidos periféricos y al hígado (135).
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): producidas en el hígado, las VLDL transportan triglicéridos y colecsterol endógenos a los tejidos periféricos (136).



- Lipoproteínas de baja densidad (LDL): son las principales transportadoras de colesterol en la sangre. Las LDL llevan colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos, y su acumulación en las arterias puede causar aterosclerosis (137).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL): conocidas como "colesterol bueno", las HDL tienen la función de recoger el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y transportarlo de regreso al hígado para su eliminación, a través del proceso de transporte reverso del colesterol (RCT) mencionado anteriormente (138).

El equilibrio entre los diferentes tipos de lipoproteínas es crucial para mantener la homeostasis lipídica y prevenir enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, niveles elevados de LDL y bajos niveles de HDL se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares adversos (139).

2.2.3.7 Quilomicrones

Los quilomicrones son lipoproteínas grandes y de muy baja densidad que se forman en los enterocitos del intestino delgado. Su función principal es transportar los lípidos, especialmente los triglicéridos, desde el intestino hasta el hígado, otros tejidos adiposos y tejidos periféricos para su almacenamiento y utilización como fuente de energía (140). Los quilomicrones también transportan colesterol, fosfolípidos y proteínas solubles en grasa, como las vitaminas A, D, E y K, por todo el cuerpo.

La formación de los quilomicrones comienza en el retículo endoplásmico rugoso de los enterocitos, donde se sintetiza la apolipoproteína B48 (apoB48), una proteína esencial para la estructura y función de los quilomicrones (141). Los lípidos, como los triglicéridos y los ésteres de colesterol, se unen a la apoB48 para formar partículas lipídicas maduras, que posteriormente se modifican en el retículo endoplásmico liso y el aparato de Golgi.

Los quilomicrones maduros son liberados desde los enterocitos al sistema linfático a través de los vasos linfáticos lacteales. Luego ingresan al torrente sanguíneo y comienzan a circular por todo el cuerpo. En los capilares de los tejidos adiposos y musculares, la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima unida a la superficie endotelial, hidroliza los triglicéridos en los quilomicrones en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos son captados por los tejidos cerrados



para ser almacenados o utilizados como energía, mientras que el glicerol es transportado al hígado para su posterior metabolismo (142).

2.2.3.8 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son partículas lipídicas producidas en el hígado, cuya función principal es transportar triglicéridos y colesterol a los tejidos periféricos (143). Las VLDL son sintetizadas a partir de ácidos grasos y colesterol, y contienen una apolipoproteína B100 (apoB100) en su superficie, esencial para su estructura y función.

Una vez en el torrente sanguíneo, las VLDL interactúan con la lipoproteína lipasa (LPL) en los capilares de los tejidos adiposos y musculares. La LPL hidroliza los triglicéridos en las VLDL en ácidos grasos y glicerol, que son captados por los tejidos irregulares para almacenamiento o utilización como energía (144). A medida que las VLDL pierden triglicéridos, se transforman en lipoproteínas de baja densidad (LDL), que transportan colesterol a los tejidos periféricos y son las principales responsables de la acumulación de colesterol en las arterias.

Las VLDL también pueden intercambiar lípidos y apolipoproteínas con otras lipoproteínas, como las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este intercambio puede modular la función de las lipoproteínas y su susceptibilidad a la degradación enzimática y la eliminación del cuerpo.

La concentración de VLDL en la sangre puede ser un indicador de riesgo cardiovascular. Los niveles altos de VLDL están asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y aterosclerosis debido a la contribución de las VLDL al transporte de lípidos y la formación de LDL (144).

2.2.3.9 Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) son partículas lipídicas que se forman a partir de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) luego de que han sido parcialmente degradadas por la lipoproteína lipasa (LPL) en los capilares de los tejidos adiposos y musculares (145). Las IDL representan una etapa transitoria en el metabolismo de las lipoproteínas y su función principal es transportar colesterol y triglicéridos en el torrente sanguíneo.



Las IDL pueden ser captadas por el hígado mediante la interacción con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o pueden continuar su transformación en lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través de la acción de la enzima hepática lipasa hepática (HL) (146). La HL hidroliza los triglicéridos restantes en las IDL, lo que resulta en la formación de LDL, que son partículas más ricas en colesterol y tienen una menor proporción de triglicéridos.

Dado que las IDL son precursoras de las LDL, los niveles elevados de IDL también pueden estar asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis. Sin embargo, las IDL son generalmente menos abundantes en la circulación que las VLDL y las LDL, y su contribución al riesgo cardiovascular puede ser menos significativa en comparación con estas otras lipoproteínas (146).

2.2.3.10 Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son partículas lipídicas que desempeñan un papel central en el transporte y el metabolismo del colesterol en el cuerpo (147). Comúnmente conocidas como "colesterol malo", las LDL transportan colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos, donde es utilizado para la síntesis de membranas celulares, hormonas esteroides y ácidos biliares.

El aumento de los niveles de LDL en la sangre se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis, ya que el colesterol transportado por las LDL puede acumularse en las paredes arteriales y formar placas que pueden provocar la obstrucción y la inflamación de las arterias (148). Por lo tanto, mantener niveles adecuados de LDL en la sangre es crucial para prevenir estas enfermedades.

Una forma efectiva de reducir los niveles de LDL en la sangre es a través de cambios en la dieta y el estilo de vida, como aumentar la ingesta de fibra, reducir el consumo de grasas saturadas y trans, y realizar ejercicio físico regular. Además, en ciertos casos, se pueden emplear medicamentos como las estatinas para reducir la síntesis hepática de colesterol y, por ende, disminuir los niveles de LDL en la sangre (148).



2.2.3.11 Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son partículas complejas que juegan un papel crucial en el transporte reverso del colesterol, un proceso en el cual el colesterol es transportado desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción en forma de ácidos biliares (149). Las HDL también están involucradas en la protección contra la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que ayuda a prevenir la formación de placas ateroscleróticas (150).

Estas lipoproteínas son conocidas como "colesterol bueno" debido a sus efectos protectores en la enfermedad cardiovascular. Las concentraciones elevadas de HDL en la sangre se asocian con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que las concentraciones bajas de HDL se relacionan con un mayor riesgo (149). Además, las HDL tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que también contribuyen a su efecto protector en el sistema cardiovascular (150).

2.2.3.12 Dislipidemia

a) Generalidades

La dislipidemia es un trastorno metabólico que involucra niveles anormales de lípidos en la sangre, incluyendo colesterol y triglicéridos. Esta afección se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, que es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo (151). La dislipidemia puede clasificarse en varios tipos, según las anomalías específicas de los niveles de lípidos en la sangre, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta o baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (152).

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y también es necesario para la síntesis de hormonas esteroides, ácidos biliares y vitamina D. Sin embargo, el exceso de colesterol en la sangre puede ser perjudicial, ya que puede depositarse en las paredes de las arterias y contribuyen al desarrollo de aterosclerosis, lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (151). El colesterol se transporta en la sangre en forma de lipoproteínas, que son complejos de lípidos y proteínas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las



principales transportadoras de colesterol en la sangre y se consideran "colesterol malo" porque contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son conocidas como "colesterol bueno" (152).

Los triglicéridos son otra forma de lípidos en la sangre que también pueden contribuir al riesgo de enfermedad cardiovascular, cuando especialmente están elevados en combinación con niveles bajos de HDL y niveles altos de LDL (151). Los triglicéridos provienen principalmente de la dieta y también se producen en el hígado. Se transportan en la sangre en forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los niveles elevados de triglicéridos pueden ser causados por factores genéticos, dietéticos y de estilo de vida, así como por condiciones médicas como obesidad, diabetes y enfermedad renal (152).

El diagnóstico de la dislipidemia se realiza mediante la medición de los niveles de lípidos en la sangre, incluyendo el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y los triglicéridos (151). La prevención y el tratamiento de la dislipidemia se centran en la modificación del estilo de vida y, en algunos casos, en la terapia farmacológica. La adopción de una dieta saludable, baja en grasas saturadas y trans, rica en fibra y en ácidos grasos insaturados, es fundamental para mejorar los niveles de lípidos en la sangre. Además, la actividad física regular, la pérdida de peso y la abstención de fumar son medidas importantes para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a la dislipidemia (152).

b) Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares, que prevalecen en la edad adulta, han superado a las enfermedades infecciosas como la principal causa de mortalidad a nivel global, un cambio significativo en comparación con las últimas tres décadas (153). Entre las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y arterial periférica son las principales causantes de muertes en todo el mundo (154). Al 2021, la prevalencia de la dislipidemia varía de un país a otro. En los Estados Unidos, aproximadamente el 44% de los adultos tienen dislipidemia. En Perú, la prevalencia de dislipidemia se estima



en 55,8%, se estima que la dislipidemia afecta a más de 1 millón de personas en todo el mundo.

La dislipidemia es responsable de un estimado de 2,5 millones de muertes cada año. El costo del tratamiento de la dislipidemia se estima en más de \$ 100 mil millones por año. La prevalencia de dislipidemia en Perú se estima en 35,8%. La dislipidemia es más común en hombres que en mujeres en Perú. La dislipidemia es más común en adultos mayores que en adultos jóvenes en Perú. El riesgo de dislipidemia aumenta con la edad, el sexo, los antecedentes familiares, la raza o el origen étnico, ciertos medicamentos, ciertas afecciones médicas y los hábitos de estilo de vida poco saludables (154),

a) Clasificación

Anteriormente, las dislipidemias se clasificaban según el fenotipo de Fredrickson; sin embargo, en la actualidad, un enfoque más práctico divide las dislipidemias en primarias y secundarias, caracterizándolas de la siguiente manera (155):

- Hipercolesterolemia pura o aislada: Se refiere al incremento exclusivo de los niveles de colesterol en la sangre.
- Hipertrigliceridemia pura o aislada: Consiste en un aumento aislado de los niveles de triglicéridos en la sangre.
- Hiperlipidemias mixta o combinada: Se caracteriza por el aumento tanto de colesterol como de triglicéridos en la sangre.

Cabe destacar que este sistema de clasificación no considera los trastornos específicos de lipoproteínas, como las concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) o las concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (156). No obstante, es esencial reconocer y abordar estos trastornos lipoproteicos específicos, ya que pueden aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otros problemas de salud relacionados con el perfil lipídico alterado.

b) Diagnóstico



El diagnóstico de dislipidemia es fundamental para identificar y tratar a tiempo las alteraciones en los niveles de lípidos en sangre, lo que puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones de salud. El proceso de diagnóstico se basa en la realización de análisis de sangre y la evaluación de factores de riesgo, así como en la implementación de un enfoque terapéutico adecuado (157).

Inicialmente, se realiza una anamnesis detallada para identificar antecedentes familiares y personales de enfermedades cardiovasculares, así como factores de riesgo, como la edad, el sexo, el tabaquismo, la obesidad y la presencia de enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión arterial y síndrome metabólico. También es importante evaluar los hábitos de vida, como la alimentación y la actividad física, ya que pueden contribuir al desarrollo de dislipidemia (158).

El análisis de sangre, también conocido como perfil lipídico o panel de lípidos, es fundamental para el diagnóstico de dislipidemia. Este análisis incluye la medición de los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en ayunas. Los resultados de estas pruebas permiten establecer si hay dislipidemia y cuál es su tipo: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hiperlipidemia mixta (157).

Los valores normales de referencia para adultos, según las guías clínicas, son los siguientes: colesterol total menor a 200 mg/dL, LDL-colesterol menor a 100 mg/dL, HDL-colesterol mayor a 40 mg/dL en hombres y mayor a 50 mg/dL en mujeres, y triglicéridos menores a 150 mg/dL. Cabe mencionar que estos valores pueden variar según la edad, el sexo y la presencia de factores de riesgo (158).

c) Riesgo Cardiovascular, antipsicóticos

La dislipidemia es una condición caracterizada por la presencia de niveles anormales de lípidos en la sangre, como el colesterol y los triglicéridos. Este trastorno metabólico es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica (159).



El riesgo cardiovascular se ve incrementado en pacientes con dislipidemia debido a la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las paredes de las arterias, lo que lleva a la formación de placas de ateroma. Estas placas pueden reducir el flujo sanguíneo y, en casos más graves, provocar eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (159).

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tienen un efecto protector en el sistema cardiovascular, ya que ayudan a eliminar el exceso de colesterol de las células y lo transportan de vuelta al hígado para su excreción. Por lo tanto, los niveles bajos de HDL también pueden aumentar el riesgo cardiovascular (159).

El manejo de la dislipidemia es fundamental para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El tratamiento incluye cambios en el estilo de vida, como la adopción de una dieta equilibrada baja en grasas saturadas y trans, la realización de ejercicio físico regular y el abandono del tabaquismo. En casos donde la modificación del estilo de vida no es suficiente, se pueden prescribir medicamentos hipolipemiantes como las estatinas, los fibratos, los inhibidores de la absorción de colesterol, entre otros (160).

En relación con el uso de antipsicóticos, se ha observado que algunos medicamentos de esta clase pueden aumentar el riesgo de dislipidemia y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular. La clozapina, un antipsicótico atípico utilizado principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento, se ha asociado con un aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (159).

Se ha propuesto que el mecanismo detrás de la dislipidemia inducida por la clozapina puede estar relacionado con los cambios en la función de los receptores de serotonina y dopamina, que influyen en el metabolismo lipídico. Además, la clozapina también puede causar aumento de peso, lo que puede contribuir al desarrollo de dislipidemia y aumentar el riesgo cardiovascular (160).

El manejo de la dislipidemia en pacientes tratados con clozapina y otros antipsicóticos debe incluir un seguimiento regular de los niveles de lípidos en sangre y la evaluación del riesgo cardiovascular. En los casos en que se detecte dislipidemia, es



necesario implementar cambios en el estilo de vida y, si es necesario, considerar el uso de medicamentos hipolipemiantes (159).

Es importante señalar que la clozapina es un medicamento eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, especialmente en pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

2.3 Hipótesis

2.3.1. Hipótesis general:

- Hg: Existe asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba - mayo 2023.

2.3.2. Hipótesis nula:

- Ho: No existe asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba – mayo 2023.

2.4. Variables

2.4.1. Identificación de variables

Variables implicadas:

A. Variable independiente

- Paciente esquizofrénico que usa Clozapina por más de 6 meses.

B. Variable dependiente

- Dislipidemia

Variables no implicadas:

A. Variables intervinientes:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- IMC



- Variables implicadas:

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ITEM	DEFINICION OPERACIONAL
Paciente que usa Clozapina por más de 6 meses	Presencia o ausencia de tratamiento con clozapina por más de 6 meses.	Cualitativa Nominal	Se recopilará datos de la historia clínica de los pacientes, incluyendo información sobre la prescripción de clozapina.	Uso actual de clozapina por más de 6 meses (Si/No)	Presencia o ausencia de tratamiento con clozapina por más de 6 meses	Paciente que usa clozapina por más de 6 meses. Estos datos serán obtenidos a través del registro en la historia clínica del paciente y de la información proporcionada por el médico tratante.



<p>Dislipidemia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total >200 mg/dL, • Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, • Colesterol LDL >100 mg/dL • Triglicéridos >150 mg/dL. 	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>la historia clínica de los pacientes, su perfil lipídico consignado en la historia.</p> <p>El instrumento que utiliza el Hospital Quillabamba para el estudio del perfil lipídico es un Analizador bioquímico semi-automatizado Photometer 5010 del laboratorio.</p> <p>El procedimiento consistirá en extraer los valores del perfil</p>	<p>paciente presenta dislipidemia si presenta niveles anormales de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y/o triglicéridos según las siguientes referencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total >200 mg/dL, • Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, • Colesterol LDL >100 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de Colesterol total >200 mg/dL, • Presencia de Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, • Presencia de Colesterol LDL >100 mg/dL • Presencia de Triglicéridos >150 mg/dL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se define por el valor en miligramos por decilitro de colesterol total y fraccionado, así como triglicéridos en la muestra de sangre tomada en ayunas.
---------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



en su historia clínica.
Los resultados
obtenidos serán
registrados en una
base de datos para su
posterior análisis.

>150 mg/dL.



VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Edad	Años de vida	de razón	Entrevista con el paciente	Años cumplidos	La variable edad es el número de años cumplidos desde el nacimiento hasta la entrevista, donde se obtendrá a partir del Documento Nacional de Identidad (DNI).
Sexo	Sexo de pertenencia	Nominal	Historia Clínica	Sexo del individuo a) Masculino b) Femenino	La variable sexo se expresará como: a. Masculino, b. Femenino, De acuerdo a la información obtenida de la Historia Clínica
Peso	Kg (Kilogramos)	de razón	Historia Clínica	peso (kg)	Es la medida de la masa corporal del individuo. Se medirá utilizando una báscula digital calibrada de acuerdo a los estándares establecidos. El paciente deberá estar en ayunas, sin zapatos y con ropa liviana. La medida será registrada en



					más cercano.
Talla	m (metros)	De razón	Historia Clínica	Altura (m)	Es la medida de la estatura del individuo. Se medirá utilizando un estadiómetro calibrado de acuerdo a los estándares establecidos. El paciente deberá estar sin zapatos, de pie, con los talones juntos y en contacto con el respaldo del estadiómetro, y con la cabeza en posición de Frankfurt (un plano imaginario que pasa por el punto más inferior del borde de la órbita y el punto más externo del conducto auditivo externo). La medida será registrada en metros (m) y redondeada al decimal más cercano.



<p>Índice de masa Corporal</p>	<p>Estado nutricional del individuo expresado en kg/m^2.</p>	<p>Cuantitativa, de razón.</p>	<p>Historia Clínica</p>	<p>kg/m^2.</p>	<p>peso y la altura de un individuo para evaluar si su peso es saludable en relación a su estatura. Se calcula dividiendo el peso del individuo (en kilogramos) registrado en la historia clínica, entre el cuadrado de su altura (en metros) también obtenida de la historia clínica. El resultado se utiliza para determinar el estado nutricional del individuo, categorizándolo en bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad, para de acuerdo a ello incluirlos o excluirlos de la investigación.</p>
--------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	-------------------------	-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



2.5. Definición de términos:

- Asociación. - En estadística y epidemiología, la asociación se refiere a la relación entre dos o más variables, generalmente en un estudio observacional. Se busca analizar si existe una conexión entre esas variables y si el cambio en una de ellas influye en la otra. La asociación no implica causalidad, pero puede ser un indicador de una posible relación causal que requiere una investigación adicional (151).
- Clozapina. - La clozapina es un antipsicótico atípico que se utiliza principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y en casos de riesgo de comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La clozapina actúa sobre múltiples sistemas de neurotransmisores, incluidos la dopamina, la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina, lo que le confiere una eficacia superior en comparación con otros antipsicóticos (152).
- Dislipidemia. - La dislipidemia es una alteración en el metabolismo de los lípidos en la sangre, lo que resulta en niveles anormales de colesterol y/o triglicéridos. Puede manifestarse como un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) o un aumento en los niveles de triglicéridos. La dislipidemia es un factor de riesgo conocido para enfermedades cardiovasculares (153).
- Esquizofrénicos. - Los esquizofrénicos son personas que padecen esquizofrenia, un trastorno mental crónico y grave que afecta la forma en que una persona piensa, siente y se comporta. La esquizofrenia se caracteriza por síntomas como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y una disminución en el funcionamiento normal en áreas como el trabajo, las relaciones interpersonales y el autocuidado (154).
- Centro de Salud Mental Comunitario. - Un Centro de Salud Mental Comunitario es una institución de atención médica que proporciona servicios integrales de salud



mental a la comunidad en la que se encuentra. Estos centros ofrecen atención a personas con trastornos mentales, incluida la esquizofrenia, y pueden incluir servicios como diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, prevención y promoción de la salud mental (155).

- Trastorno esquizoafectivo: El trastorno esquizoafectivo es una afección mental que combina síntomas de esquizofrenia y un trastorno del estado de ánimo, como la depresión o la manía (156). Es un diagnóstico complejo que puede incluir alucinaciones, delirios, síntomas afectivos y alteraciones en la función cognitiva (156).
- Antipsicóticos: Los antipsicóticos son una clase de medicamentos utilizados para tratar síntomas de trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno esquizoafectivo (157). Actúan modulando la actividad de ciertos neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, y pueden clasificarse en antipsicóticos típicos (de primera generación) y atípicos (de segunda generación) (157).
- Metabolismo lipídico: El metabolismo lipídico se refiere a los procesos biológicos y químicos que intervienen en la síntesis, almacenamiento, transporte y degradación de los lípidos en el organismo (158). Los lípidos, incluidos el colesterol y los triglicéridos, desempeñan un papel crucial en la homeostasis energética, la señalización celular y la función de las membranas celulares (158).
- Enfermedad cardiovascular: La enfermedad cardiovascular es un término general que abarca una serie de afecciones que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, como la enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad cardíaca valvular (159). Estas enfermedades pueden deberse a la acumulación de placa en las arterias, lo que lleva a la aterosclerosis y aumenta el



riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (159).

- **Salud mental comunitaria:** La salud mental comunitaria se refiere al enfoque de brindar servicios de prevención, tratamiento y rehabilitación a personas con trastornos mentales en su entorno local, promoviendo la inclusión social y el apoyo a las familias y cuidadores (163). Los centros de salud mental comunitarios pueden ofrecer atención ambulatoria, capacitación en habilidades de vida, asesoramiento y terapia grupal, entre otros servicios, para mejorar el bienestar emocional y psicológico de las personas afectadas (163).
- **Riesgo cardiovascular:** El riesgo cardiovascular es una medida de la probabilidad de que una persona experimente un evento cardiovascular adverso, como un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, en un período de tiempo específico (164). Este riesgo se calcula utilizando diversos factores, como la edad, el sexo, los antecedentes familiares, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad y los niveles de lípidos en sangre. La estratificación del riesgo cardiovascular es esencial para identificar a las personas que podrían sufrir de infartos preventivos y terapéuticos para reducir dicho riesgo (164).
- **Monitorización:** La monitorización en el contexto de la atención médica se refiere al seguimiento continuo o periódico de la salud y el bienestar de los pacientes (165). Esto puede incluir la evaluación de signos vitales, pruebas de laboratorio, evaluaciones clínicas y revisiones de medicamentos. La monitorización es esencial para garantizar que los tratamientos sean seguros y efectivos y para identificar cualquier cambio en la condición de un paciente que requiera una intervención médica (165).



CAPÍTULO III

MÉTODO

3.1. Alcance del estudio

El estudio abordará la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes diagnosticados con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba en mayo de 2023.

3.2. Diseño de la investigación

El presente estudio se diseñó como un estudio de cohortes transversal, observacional, analítico y retrospectivo cuantitativo. En este tipo de estudio observacional, se busca analizar la relación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia sin intervenir directamente en la asignación de los tratamientos. Para ello, se formarán dos cohortes de pacientes: un grupo de pacientes con esquizofrenia que reciben tratamiento con clozapina y otro grupo de pacientes con esquizofrenia que reciben otros antipsicóticos distintos a la clozapina. Se recopilarán datos demográficos, clínicos y farmacológicos de los participantes, así como los resultados de los análisis de laboratorio que incluyen los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL, Triglicéridos). El análisis estadístico se llevará a cabo utilizando técnicas apropiadas, como el cálculo de diferencias de medias estandarizadas (SMD) y análisis de regresión lineal, para evaluar la magnitud del efecto y establecer la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Este diseño de estudio de cohortes transversal, observacional y analítico se justifica por su capacidad para examinar la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en una muestra representativa de pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba, sin intervenir en la asignación de los tratamientos y permitiendo una evaluación precisa de la asociación entre ambas variables.

3.3. Población

La población del estudio consiste en todos los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que reciben atención en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba en mayo de 2023.



3.3.1. Descripción de la población

La población de estudio está compuesta por pacientes adultos (18 años o más) diagnosticados con esquizofrenia, según los criterios del DSM-5, y que reciben tratamiento farmacológico en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba.

La población del estudio incluye tanto a pacientes que usan clozapina como a pacientes que no la usan, y se espera que estos dos grupos sean comparables en términos de edad, sexo, duración del tratamiento y otras características relevantes. La inclusión de ambos grupos de pacientes permitirá evaluar si la administración de clozapina está asociada con un mayor riesgo de dislipidemia en comparación con otros antipsicóticos.

3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

a) Los criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con esquizofrenia según los criterios del DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición).
- Edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes que acuden al Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba durante el período de estudio (mayo de 2023).
- Cohorte 1: Pacientes en tratamiento con clozapina.
- Cohorte 2: Pacientes en tratamiento con antipsicóticos distintos a la clozapina.
- Pacientes y/o familiar responsable que brinde su consentimiento informado por escrito (anexo N°1) para participar en el estudio.
- Pacientes que cuenten con un estudio de lípidos en su historia clínica con una antigüedad no mayor a 6 meses.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes con esquizofrenia que presenten trastornos de alimentación (como anorexia o bulimia nerviosa), ya que estos trastornos pueden afectar los niveles de lípidos en sangre.
- Pacientes con esquizofrenia que padezcan enfermedades metabólicas (por ejemplo, diabetes) o enfermedades hepáticas que puedan afectar los niveles de lípidos en sangre.



- Pacientes con esquizofrenia que estén utilizando otros medicamentos que puedan afectar los niveles de lípidos en sangre (por ejemplo, esteroides, diuréticos, antirretrovirales, etc.).
- Pacientes con esquizofrenia que no cuenten con registros médicos completos y confiables.
- Pacientes que cuenten con un estudio de lípidos previo de hace 6 meses antes del inicio de terapia con clozapina con valores por encima de los niveles normales
- Pacientes que no cuenten con un estudio de lípidos en su historia clínica o que tenga una antigüedad mayor a 6 meses.
- Pacientes con diagnóstico de Obesidad con Índice de Masa Corporal >30

3.3.3 Muestra

La muestra estará compuesta por pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y que se dividirán en dos grupos: usuarios de clozapina y no usuarios de clozapina.

3.4.1 Muestreo

No probabilístico por conveniencia

3.4.2 Tamaño muestral

Se realizó el tamaño muestral en Comparación de medias independientes en Epidat 4.2

[1] Tamaños de muestra. Comparación de medias independientes:

Datos:

Varianzas:	Distintas
Diferencia de medias a detectar:	0,310
Desviación estándar esperada:	
Población 1:	0,120
Población 2:	0,500
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	24	24	48

3.5 Técnicas de instrumentos de recolección de datos



Consiste en la obtención de los resultados de los exámenes de laboratorio, específicamente los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL y triglicéridos), de los pacientes esquizofrénicos atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba en mayo del 2023. Estos resultados se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica y sus valores de laboratorio obtenidos durante el mes de mayo del 2023.

Se utiliza un análisis estadístico descriptivo para establecer las características de los pacientes esquizofrénicos del centro de salud, y un análisis de regresión lineal y diferencia de medias estandarizada (SMD) para determinar la asociación estadística entre el uso de clozapina y la presencia de dislipidemia en estos pacientes.

3.5.1 Procedimientos de recolección de datos

Revisión de registros médicos: Se realizará una revisión exhaustiva de los registros médicos de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba durante el periodo de estudio (mayo 2023). Esta revisión permitirá identificar a los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, así como sus resultados de perfil lipídico.

Creación de una base de datos: Se creará una base de datos en la que se registrarán las variables de interés del estudio. Estas variables incluirán datos demográficos, clínicos y de tratamiento de los pacientes seleccionados, así como sus niveles de lípidos en sangre (HDL, LDL y triglicéridos).

Extracción de datos: Se extraerán los datos relevantes de los registros médicos de los pacientes seleccionados y se ingresarán en la base de datos previamente creada. Para garantizar la calidad y la confiabilidad de los datos, se llevará a cabo un proceso de verificación de los mismos, en el que se revisarán aleatoriamente los registros médicos y se cotejarán con la información ingresada en la base de datos.

Anonimización de datos: Para garantizar la confidencialidad y privacidad de los pacientes, se anonimizarán los datos personales de los pacientes en la base de datos. Se asignará un código único a cada paciente, y se eliminará cualquier información que permita la identificación directa o indirecta de los mismos.



Análisis de laboratorio: En caso de que sea necesario realizar análisis adicionales de muestras de sangre para determinar los niveles de lípidos en sangre de los pacientes, se seguirán los protocolos de laboratorio establecidos y se garantizará el manejo adecuado y la conservación de las muestras.

3.6 Validez y confiabilidad del instrumento

Validez: El perfil lipídico es un indicador reconocido y accesible para la detección de dislipidemia, respaldado por numerosos estudios previos. Se ha demostrado que es un indicador válido y correlativo para medir la dislipidemia, lo que establece su adecuación en nuestro estudio para examinar la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. En este estudio, se utilizaron los resultados del perfil lipídico realizados en mayo como parte de los controles rutinarios en los pacientes en el Hospital Quillabamba. La validez de nuestras mediciones se ve reforzada por el hecho de que estas pruebas fueron realizadas con un analizador bioquímico semi-automatizado Photometer 5010 y bajo los protocolos y controles periódicos de calidad del Hospital.

Confiabilidad: La prueba del perfil lipídico ha demostrado ser un instrumento confiable, proporcionando resultados consistentes en el diagnóstico de la dislipidemia, según la literatura existente, así como en estudios previos que usan el perfil lipídico para el diagnóstico de dislipidemia. En este estudio, los resultados del perfil lipídico se obtuvieron utilizando un analizador bioquímico semi-automatizado Photometer 5010, un equipo estandarizado y ampliamente aceptado. La confiabilidad de estos resultados está garantizada por los estrictos controles de calidad llevados a cabo por el Hospital Quillabamba durante las pruebas. Esto respalda la confiabilidad de nuestros hallazgos y refuerza la capacidad de replicar nuestros resultados en futuras investigaciones.

3.7 Plan de análisis de datos

Los datos recopilados serán ingresados y analizados utilizando software estadístico (como SPSS o Stata). Se realizarán análisis descriptivos para describir las características demográficas, clínicas y farmacológicas de la muestra. Para evaluar la asociación entre la administración de clozapina y



la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia, se calculará la Diferencia de Medias Estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés) entre los grupos de pacientes que reciben clozapina y aquellos que no la reciben.

La SMD se calculará como la diferencia entre las medias de los niveles de lípidos en ambos grupos, dividida por la desviación estándar agrupada. Esto permitirá comparar las diferencias en los niveles de lípidos entre los grupos, ajustando por las variaciones en las escalas de medición y la variabilidad entre los grupos.

Se utilizarán intervalos de confianza del 95% para estimar la precisión de la SMD y se considerará un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$. Si es necesario, se realizarán análisis de subgrupos para evaluar posibles factores de confusión o modificadores de efecto.



ASPECTOS OPERATIVOS

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

A) CRONOGRAMA:

ACTIVIDADES	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																							
	2023																							
	Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Noviembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema de tesis.	■	■	■	■	■																			
Elaboración del proyecto de tesis (Cap. I, II, y III)			■	■	■	■	■																	
Nombramiento de asesor de tesis.			■	■																				
Resolución de asesor por UAC			■	■																				
Solicitud de dictaminantes								■																
Resolución de nombramiento de dictaminantes por la UAC.									■															



MATERIALES	PRESUPUESTO		
	COSTO UNITARIO (s/.)	CANTIDAD	COSTO TOTAL (s/.)
Un millar de hojas bond para impresiones.	35 soles	1 unidad	35 soles
Fotocopias del proyecto de investigación.	20 soles	3 unidades	60 soles
Fotocopias del instrumento de recolección de datos y consentimiento informado	0.10 céntimos	100 unidades	10 soles
Anillados.	4 soles	5 unidades	20 soles
Empastados.	90 soles	2 unidades	180 soles
Internet.	-	-	200 soles
Transporte.	-	-	50 soles
Estadístico	-	-	500 soles
Energía eléctrica	-	-	100 soles
Comunicación telefónica.	-	-	100 soles
USB.	30 soles	1 unidad	20 soles
Imprevistos.	.	-	200 soles
TOTAL	1475 nuevos soles		



B) Presupuesto y Financiamiento:

El presupuesto para la investigación será financiado por el propio investigador. A continuación, se presenta una lista de los principales gastos y sus costos estimados:

- Transporte y logística: Asumido por el propio investigador.
Viajes al Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba para la recolección de datos: a determinar según la distancia y el medio de transporte utilizado.
- Gastos administrativos y de comunicación:
- Copias, impresiones y envío de documentos:
- Acceso a bases de datos y literatura científica: (si es necesario)
- Otros gastos (si aplican):
- Capacitación en el uso de herramientas estadísticas o software específico: a determinar

El presupuesto total estimado variará según las necesidades específicas del proyecto y los costos locales. No obstante, el investigador principal se compromete a financiar todos los gastos relacionados con el estudio y a buscar financiamiento adicional en caso de ser necesario.



C) MATRIZ DE CONSISTENCIA:

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: “Asociación entre la administración de clozapina por más de un año y dislipidemia en esquizofrénicos del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba - mayo 2023”

PRESENTADO POR: Bach. Jorge Arnaldo Palomino Castro

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGIA	RECOLECCION DE DATOS Y PLAN DE ANALISIS
PG: ¿Existirá asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del	OG: Evaluar la relación entre el uso de clozapina durante 6 meses o más y la presencia de dislipidemia en pacientes	HG: Existe asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental	Variables independientes: Clozapina Variable dependiente: Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> Presencia o ausencia de tratamiento con clozapina mayor a 6 meses 	Alcance: El estudio abordará la asociación entre la administración de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental	Recolección de datos: Revisión de registros médicos: Se realizará una revisión exhaustiva de los registros médicos de los pacientes



<p>Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023? PE1: Qué características epidemiológicas, clínicas como: edad, género, duración de la enfermedad, duración de tratamiento, comorbilidades</p>	<p>diagnosticados con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba en mayo de 2023. OE1: Establecer las características epidemiológicas, clínicas como: edad, género, comorbilidades médicas, medicación previa tienen los pacientes</p>	<p>Comunitario Quillabamba – mayo 2023 Ho: No existe asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023.</p>	<p>Variables intervinientes: -Edad. - Sexo - Índice de masa Corporal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total >200 mg/dL, • Colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, • Colesterol LDL >100 mg/dL • Triglicéridos >150 mg/dL. • Años 	<p>Comunitario Quillabamba en mayo de 2023. Diseño: Se realizará un estudio observacional, analítico y transversal, cuantitativo, retrospectivo en el que se compararán dos grupos de pacientes con esquizofrenia: aquellos que utilizan clozapina y aquellos que no la</p>	<p>diagnosticados con esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba durante el periodo de estudio (mayo 2023). Esta revisión permitirá identificar a los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Plan de análisis:</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>médicas, medicación previa tienen los pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023</p> <p>OE2: Determinar los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL, Triglicéridos) en pacientes con esquizofrenia que son atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario</p>	<p>con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023</p> <p>OE2: Determinar los valores de lípidos en sangre (HDL, LDL, Triglicéridos) en pacientes con esquizofrenia que son atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Masculino o Femenino • Talla y peso 	<p>utilizan, por medio de cohortes.</p> <p>Población: La población del estudio consiste en todos los pacientes con esquizofrenia que reciben atención en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba en mayo de 2023.</p> <p>) Los criterios de inclusión</p>	<p>Los datos recopilados serán ingresados y analizados utilizando software estadístico (como SPSS o Stata). Se realizarán análisis descriptivos para describir las características demográficas, clínicas y farmacológicas de la muestra. Para evaluar la asociación entre la administración de clozapina y la</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>pacientes con esquizofrenia que son atendidos en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023?</p> <p>PE3: ¿Existe una asociación estadística entre el uso de clozapina y dislipidemia en</p>	<p>Quillabamba mayo – 2023.</p> <p>OE3: Establecer la asociación estadística en el uso de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia (Hallando valor p, SMD y regresión lineal) en el Centro de Salud Mental Comunitario</p>				<ul style="list-style-type: none">● Pacientes diagnosticados con esquizofrenia según los criterios del DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición).● Edad igual o mayor a 18 años.● Pacientes que acuden al Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba durante	<p>dislipidemia en pacientes con esquizofrenia, se calculará la Diferencia de Medias Estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés) entre los grupos de pacientes que reciben clozapina y aquellos que no la reciben.</p> <p>Se utilizarán intervalos de confianza del 95% para estimar la precisión de la SMD y se considerará un nivel de</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>pacientes con esquizofrenia (Hallando valor p, SMD y regresión lineal) en el Centro de Salud Mental Comunitario Quillabamba mayo – 2023?</p>	<p>Quillabamba mayo – 2023.</p>				<p>el período de estudio (mayo de 2023).</p> <ul style="list-style-type: none">● Cohorte 1: Pacientes en tratamiento con clozapina.● Cohorte 2: Pacientes en tratamiento con antipsicóticos distintos a la clozapina.● Pacientes y/o familiar responsable que brinde su consentimiento informado por escrito	<p>significancia estadística de $p < 0.05$. Si es necesario, se realizarán análisis de subgrupos para evaluar posibles factores de confusión o modificadores de efecto.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



					<p>(anexo N°1) para participar en el estudio.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes que cuenten con un estudio de lípidos en su historia clínica con una antigüedad no mayor a 6 meses. <p>b) Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes con esquizofrenia que presenten trastornos de	
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



					<p>alimentación (como anorexia o bulimia nerviosa), ya que estos trastornos pueden afectar los niveles de lípidos en sangre.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes con esquizofrenia que padezcan enfermedades metabólicas (por ejemplo, diabetes) o	
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



					<p>enfermedades hepáticas que puedan afectar los niveles de lípidos en sangre.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes con esquizofrenia que estén utilizando otros medicamentos que puedan afectar los niveles de lípidos en sangre (por ejemplo,	
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



					<p>esteroides, diuréticos, antirretrovirales, etc.).</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes con esquizofrenia que no cuenten con registros médicos completos y confiables.• Pacientes que cuenten con un estudio de lípidos previo de hace 6 meses antes del	
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



					<p>inicio de terapia con clozapina con valores por encima de los niveles normales</p> <ul style="list-style-type: none">• Pacientes que no cuenten con un estudio de lípidos en su historia clínica o que tenga una antigüedad mayor a 6 meses. <p>La muestra estará compuesta por pacientes</p>	
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



					que cumplen con los criterios de inclusión y que se dividirán en dos grupos: usuarios de clozapina y no usuarios de clozapina.	
--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 Resultados del estudio

Utilizando el programa Excel 2021 y IBM SPSS Statistic versión 25.0, Se estudió un total de 48 pacientes con esquizofrenia, divididos en dos grupos: aquellos que habían sido tratados con clozapina (n=24) y aquellos que no (n=24). El grupo tratado con clozapina presentó una edad media de 29.08 años (rango intercuartil, RIQ = 10) y un índice de masa corporal (IMC) de 24.65 (RIQ = 2.12). El grupo no tratado con clozapina tuvo una edad media de 34.04 años (RIQ = 9) y un IMC de 24.13 (RIQ = 3.97).

La duración promedio del tratamiento en el grupo tratado con clozapina fue de 93.17 meses, mientras que en el grupo no tratado con clozapina fue de 83.46 meses. El tiempo promedio de enfermedad fue ligeramente mayor en el grupo tratado con clozapina (9 años) en comparación con el grupo no tratado con clozapina (8.46 años).

En cuanto a la distribución por sexo, en el grupo tratado con clozapina predominaron los hombres (70.8%), mientras que en el grupo no tratado con clozapina hubo una distribución más equilibrada (58.3% hombres). Respecto a las comorbilidades, la mayoría de los pacientes tanto en el grupo tratado con clozapina (79.2%) como en el grupo no tratado con clozapina (83.3%) no presentaban comorbilidades. Finalmente, en cuanto a la medicación previa, la risperidona fue la más utilizada en el grupo tratado con clozapina (45.8%), seguida por el Decanoato de haloperidol (20.8%), la flufenazina (16.7%), el Decanoato de haloperidol con risperidona (12.5%) y la olanzapina (4.2%). En el grupo no tratado con clozapina, la risperidona también fue la más utilizada (29.2%), seguida por la olanzapina



(25.0%), el Decanoato de haloperidol con risperidona (16.7%), el Decanoato de haloperidol (8.3%) y la flufenazina (20.8%). Como se consigna en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de características demográficas, clínicas entre grupos de pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina.

	Clozapina Si n= 24	Clozapina No n= 24
Edad (m, RIQ)	29.08 (10)	34.04 (9)
IMC (m, RIQ)	24.65 (2.12)	24.13 (3.97)
Duración de tratamiento, meses (m, RIQ)	93.17 (53)	83.46 (75)
Tiempo de enfermedad, años (m, RIQ)	9 (4)	8.46 (7)
Sexo f (%)		
Femenino	07 (29.2)	10 (41.7)
Masculino	17 (70.8)	14 (58.3)
Comorbilidades		
No	19 (79.2)	20 (83.3)
Si	5 (20.8)	4 (16.7)
Medicación previa		
Decanoato de haloperidol	5 (20.8)	2 (8.3)
Decanoato de haloperidol, risperidona	3 (12.5)	4 (16.7)
Olanzapina	1 (4.2)	6 (25.0)
Risperidona	11 (45.8)	7 (29.2)
Risperidona, flufenazina	4 (16.7)	5 (20.8)



La Tabla 2 presenta los niveles de lípidos en sangre de los pacientes con esquizofrenia, diferenciados según si recibieron tratamiento con clozapina o no. Los lípidos analizados incluyen el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos.

Los pacientes que fueron tratados con clozapina mostraron niveles más altos de colesterol total (222.88), LDL (139.63) y triglicéridos (174.38), en comparación con los pacientes que no fueron tratados con clozapina (198.33, 126.63 y 148.71 respectivamente). En cuanto a los niveles de HDL, los pacientes tratados con clozapina presentaron ligeramente niveles más bajos (42.92) en comparación con los que no fueron tratados con clozapina (44.67).

Tabla 2. Comparación de perfiles lipídicos entre pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina

Valores de lípidos	Clozapina - Si	Clozapina - No
Colesterol total	222.88 (33)	198.33(12)
HDL	42.92 (9)	44.67 (12)
LDL	139.63 (26)	126.63 (15)
TGR	174.38 (29)	148.71 (11)

La Tabla 3 muestra las diferencias en los perfiles lipídicos de los pacientes con esquizofrenia, tratados y no tratados con clozapina, según la prueba de Hodges-Lehmann.



En cuanto al colesterol total, la diferencia de mediana fue de 24, con un intervalo de 13 a 36, y un valor de p significativo (<0.001), lo que indica una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total entre los grupos.

Para las HDL, la diferencia de mediana fue de -1, con un intervalo de -5 a 1, y un valor de p no significativo (0.563), lo que sugiere que no hay una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HDL entre los grupos.

En lo que respecta a las LDL, la diferencia de mediana fue de 15.5, con un intervalo de 7 a 24, y un valor de p significativo (0.009), lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de LDL entre los grupos.

Finalmente, en relación con los triglicéridos, la diferencia de mediana fue de 27, con un intervalo de 18 a 36, y un valor de p significativo (<0.001), lo que indica una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de triglicéridos entre los grupos.

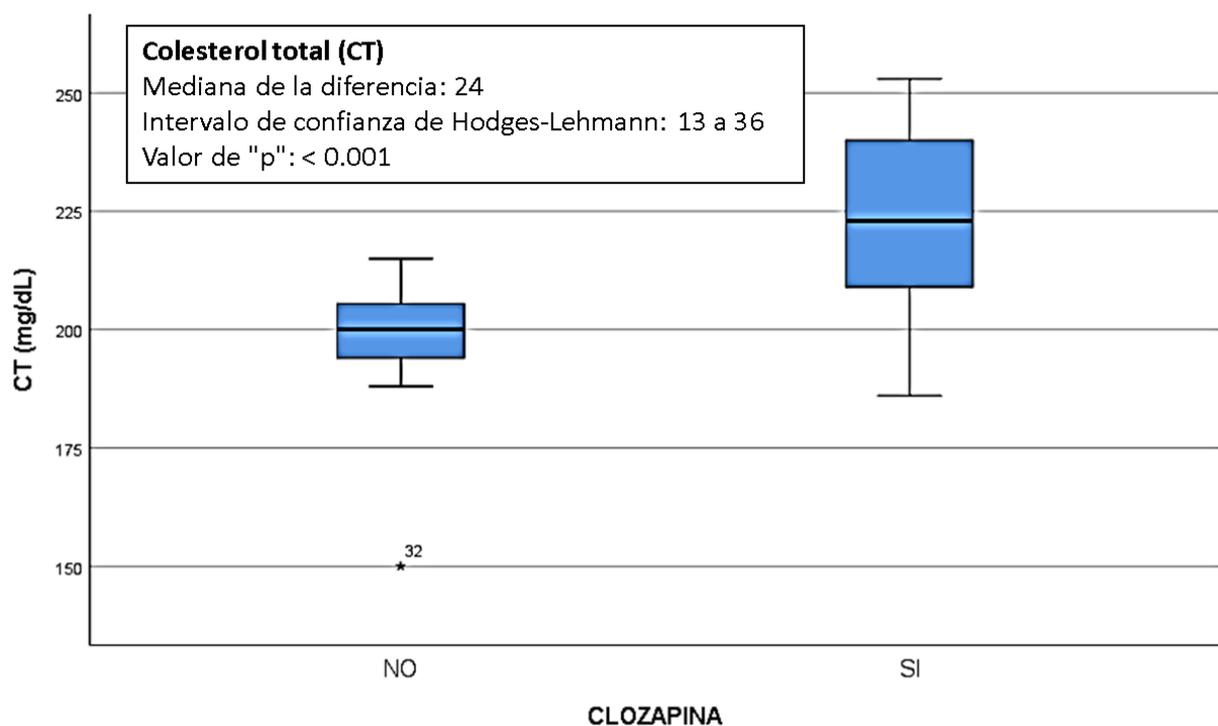
Tabla 3. Diferencias de medianas en perfiles lipídicos entre pacientes con esquizofrenia con y sin tratamiento de clozapina.

Valores de lípidos	Dif de Hodges Lehman	"p"
Colesterol total	24 (13;36)	0.001
HDL	-1 (-5 ; 1)	0.563
LDL	15.5 (7 ; 24)	0.009
TGR	27 (18 ;36)	0.001



En términos de niveles lipídicos, se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. Los pacientes tratados con clozapina tuvieron un nivel medio de colesterol total de 222.88 (RIQ = 33), en comparación con 198.33 (RIQ = 12) en los pacientes no tratados con clozapina, con una diferencia de medianas de Hodges-Lehman de 24 (IC 95%: 13-36, $p = 0.001$). Esta información se ilustra en el Gráfico 1, que muestra las diferencias de medianas del colesterol total entre los dos grupos.

Gráfico 1. Diferencia de medianas del colesterol total en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p)



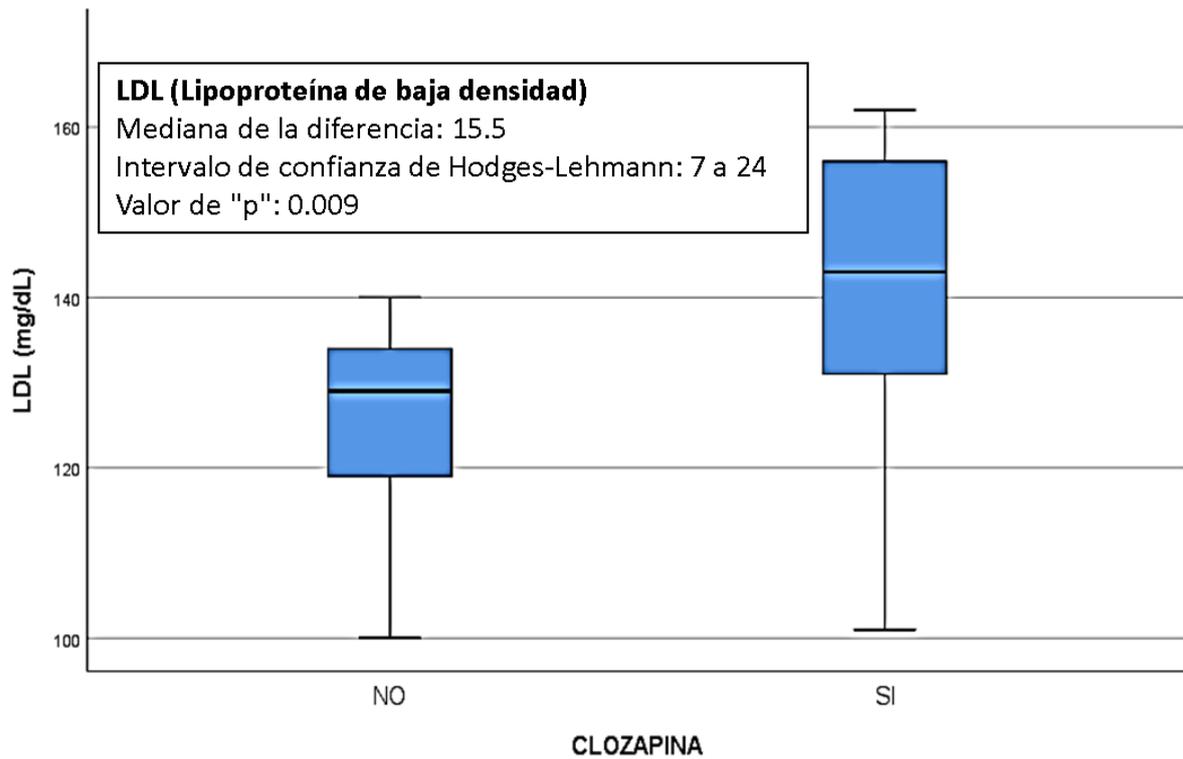
Los niveles de LDL fueron también significativamente mayores en el grupo tratado con clozapina, con una media de 139.63 (RIQ = 26) frente a 126.63 (RIQ = 15) en el grupo que no recibió clozapina, y una diferencia de medianas de Hodges-Lehman de 15.5 (IC 95%: 7-24, $p = 0.009$). Estos hallazgos se presentan en el Gráfico 2, que muestra las diferencias de medianas de LDL entre los grupos.



Gráfico 2. Diferencia de medianas de LDL en pacientes con esquizofrenia:

Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-

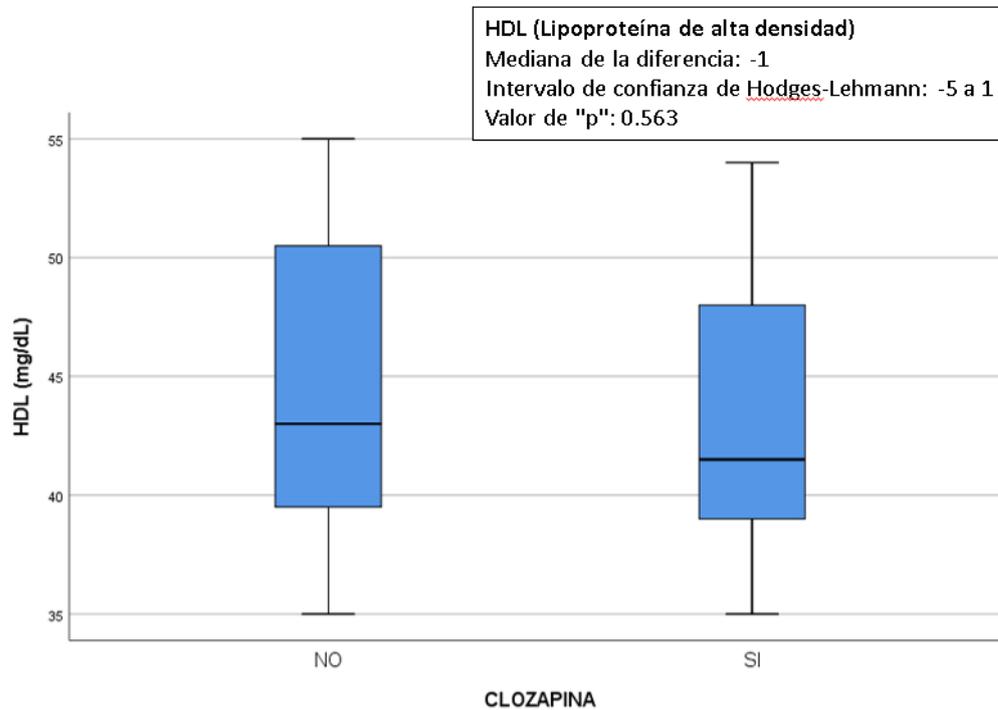
Lehman y valor p).



No se observó una diferencia significativa en los niveles de HDL entre los dos grupos, como se muestra en el Gráfico 3.



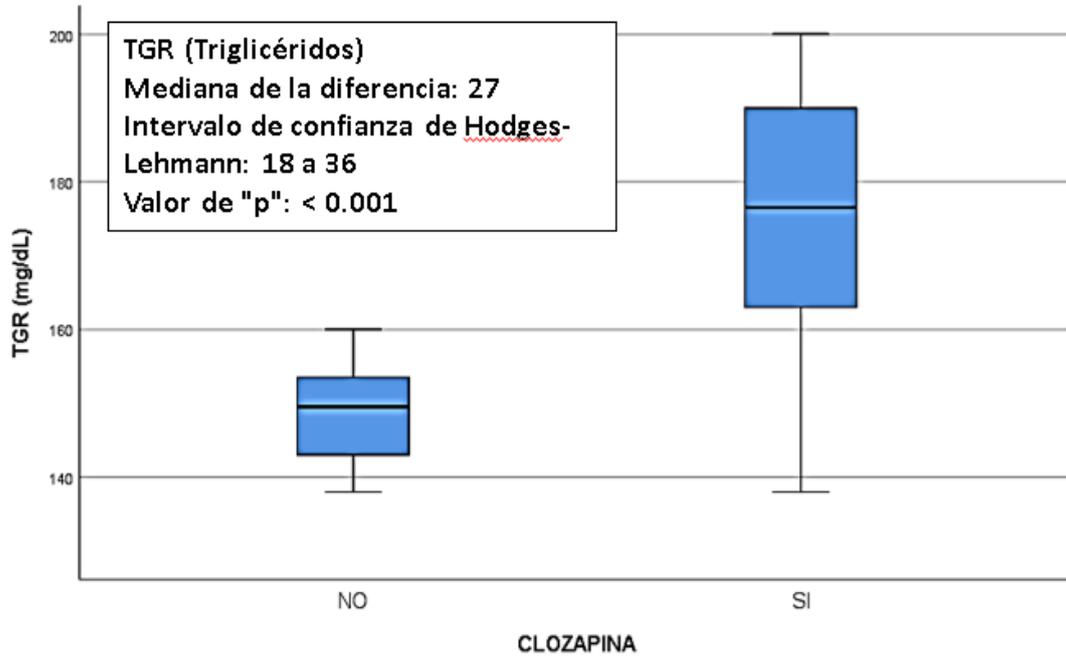
Gráfico 3. Diferencia de medianas de HDL en pacientes con esquizofrenia: Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-Lehman y valor p)



Sin embargo, los niveles de triglicéridos fueron significativamente más altos en el grupo tratado con clozapina, con una diferencia de medianas de Hodges-Lehman de 27 (IC 95%: 18-36, $p = 0.001$), tal como se presenta en el Gráfico 4.



**Gráfico 4. Diferencia de medianas de triglicéridos en pacientes con esquizofrenia:
Comparación entre tratados y no tratados con clozapina (Diferencia de Hodges-
Lehman y valor p)**





CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1. Descripción de los hallazgos más relevantes y significativos

- En términos de características demográficas y clínicas, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que estaban tomando clozapina y los que no. En particular, el rango intercuartil de las edades era de 29.08 (10) años en el grupo de la clozapina y de 34.04 (9) años en el otro. En términos de IMC, también se observaron cifras similares, con una media de 24.65 (2.12) en el grupo de la clozapina y 24.13 (3.97) en el grupo de control.
- En cuanto al perfil lipídico, se observaron diferencias significativas. Los pacientes que estaban tomando clozapina tenían un aumento en el colesterol total de 24 mg/dL, con un rango de 13 a 36 mg/dL ($p=0.001$). Esta elevación es notable en comparación con aquellos que no estaban tomando clozapina.
- Con respecto a los niveles de LDL, los pacientes con clozapina mostraron un aumento promedio de 15.5 mg/dL, con un rango de 7 a 24 mg/dL ($p=0.009$). Los resultados demuestran que la clozapina tiene un efecto en el aumento de los niveles de LDL.
- En términos de triglicéridos, los pacientes con clozapina tuvieron un aumento promedio de 27 mg/dL, con un rango de 18 a 36 mg/dL ($p=0.001$). Nos indica que la clozapina tiene un efecto en el aumento de los niveles de triglicéridos.
- Por el contrario, no se encontró una diferencia significativa en los niveles de HDL entre los dos grupos, con una diferencia media de -1 mg/dL y un rango de -5 a 1 mg/dL ($p=0.563$).



5.2. Limitaciones del estudio

Las limitaciones del presente estudio incluyen varios factores. Para comenzar el diseño del estudio fue transversal y retrospectivo. Los datos se recogieron en un único punto en el tiempo y se basaron en registros clínicos existentes. Esto limita nuestra capacidad para inferir relaciones causales y solo podemos identificar correlaciones a partir de los datos recogidos. Además, los pacientes se seleccionaron en base a la disponibilidad, lo que podría introducir un sesgo de selección, ya que los pacientes que estaban disponibles para el estudio pueden no ser representativos de la totalidad de los pacientes que se encuentran en la misma condición. Otra limitación se refiere a las variables de confusión. No se controlaron todas las variables de confusión potenciales, como el estilo de vida del paciente y otras condiciones de salud. Por lo tanto, existe la posibilidad de que estos factores no controlados pudieran haber influido en los resultados del estudio. También, la recopilación de datos a partir de las historias clínicas puede dar lugar a un sesgo de medición debido a posibles errores en los registros y la falta de uniformidad en la recopilación de los datos. Finalmente, debido a las características específicas de la muestra y las condiciones del estudio, los resultados obtenidos podrían no ser generalizables a otras poblaciones o contextos. Es esencial tener en cuenta estas limitaciones al interpretar los resultados del estudio y considerarlas al planificar investigaciones futuras.



5.3. Comparación crítica con lo literatura existente

Los estudios presentados ofrecen una visión global sobre la asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. En general, la literatura muestra que la clozapina se asocia con una elevación en los perfiles lipídicos en este grupo de pacientes.

Ratliff et al. (2021), Reis et al. (2019), Kuo et al. (2018), Pérez-García & Sánchez-Rodríguez (2019), Lima-Santos & Rodriguez-Diaz (2020), Torres-García et al. (2020), Gómez-Revuelta et al. (2019) y Silva-Rojas et al. (2018) informaron de un aumento significativo en los niveles de lípidos en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina, reafirmando la hipótesis de nuestra investigación (18-20,22-25).

Por otro lado, Mamani (2020) reportó que alrededor de un tercio de los pacientes con esquizofrenia estudiados presentaban síndrome metabólico, una afección caracterizada por la presencia de dislipidemia, entre otros factores (21). Aunque este estudio no se centra exclusivamente en la clozapina, señala la relevancia del monitoreo metabólico en la población esquizofrénica.

Cabe destacar que los estudios de Reis et al. (2019), Kuo et al. (2018), Pérez-García & Sánchez-Rodríguez (2019), Lima-Santos & Rodriguez-Diaz (2020), Torres-García et al. (2020) y Gómez-Revuelta et al. (2019) se basaron en un enfoque cuantitativo con análisis estadísticos rigurosos, utilizando medidas de asociación para determinar la relación entre la clozapina y la dislipidemia (19-20,22-23,25). Estos métodos robustos aportan confianza a los hallazgos y fortalecen la validez de sus conclusiones.

En general, la consistencia de los hallazgos en la literatura con los resultados de nuestra investigación respalda nuestras conclusiones y la aplicabilidad de los mismos en el contexto clínico. Sin embargo, es necesario reconocer las limitaciones presentes, tales



como la heterogeneidad en las definiciones de dislipidemia y los diversos métodos estadísticos utilizados. Además, las diferencias geográficas, los estilos de vida y la genética entre las poblaciones estudiadas podrían contribuir a las variaciones en los hallazgos, Kim y colaboradores (2012) investigaron el efecto de la clozapina en la vía AMPK-ACC-CPT1 en la corteza frontal de ratas, encontrando resultados significativos que podrían tener implicaciones en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. “(...) la clozapina induce más efectos secundarios metabólicos que implican anomalías en el metabolismo de los lípidos en comparación con otros antipsicóticos. La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) desempeña un papel central en el control del metabolismo de los lípidos mediante la modulación de la vía de la acetil CoA carboxilasa (ACC) y la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1). En este estudio, investigamos el efecto de una única inyección intraperitoneal de clozapina en la vía AMPK-ACC-CPT1 en la corteza frontal de la rata, que se ha implicado como un sitio objetivo para este fármaco antipsicótico. A las 2 h después de la inyección, la dosis clínicamente relevante de clozapina había activado AMPK, con una mayor fosforilación de AMPK α en Thr (172), y había inactivado ACC, con una mayor fosforilación de ACC en Ser (79). Además, la clozapina activó la isoforma cerebral específica de CPT1, CPT1c, cuya actividad es inhibida por ACC no fosforilada, en la corteza frontal de la rata. El análisis de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia mostró que la clozapina indujo un aumento en el número de células positivas para p-AMPK α (Thr(172)) y p-ACC (Ser(79)) entre las neuronas de la corteza frontal de la rata. En conjunto, estos resultados muestran que la clozapina activó la vía AMPK-ACC-CPT1 en las neuronas de la corteza frontal de la rata. Estos hallazgos indican que el agente antipsicótico clozapina afecta el sistema regulador de lípidos de las neuronas del cerebro”

Finalmente, esta revisión de la literatura subraya la necesidad de un monitoreo regular de los perfiles lipídicos y la importancia de considerar intervenciones preventivas y



terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina.

5.4. Implicancias del estudio

Los resultados del presente estudio tienen importantes implicancias clínicas y de política sanitaria. Primero, enfatizan la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los perfiles lipídicos y otros parámetros metabólicos en pacientes con esquizofrenia que reciben clozapina, dada la alta prevalencia de dislipidemia en esta población.

Además, estos resultados respaldan la creación de guías clínicas y protocolos de manejo específicos para el seguimiento y la intervención temprana en la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia, especialmente aquellos que están en tratamiento con clozapina. Estos protocolos deben incluir tanto estrategias farmacológicas como cambios en el estilo de vida para controlar los perfiles lipídicos y prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

También, los resultados apuntan a la necesidad de investigaciones futuras que profundicen en el mecanismo subyacente que vincula el uso de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Una mejor comprensión de estos mecanismos podría llevar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que reduzcan el impacto metabólico de la clozapina, permitiendo aprovechar sus beneficios en el control de los síntomas psicóticos con un menor riesgo de efectos secundarios metabólicos.

Por último, la alta prevalencia de dislipidemia y el riesgo asociado de enfermedad cardiovascular en pacientes con esquizofrenia subraya la importancia de la atención integral y multidisciplinaria en el manejo de estos pacientes. Los equipos de atención de la salud mental deben trabajar en estrecha colaboración con los médicos de atención primaria



y los especialistas en enfermedades cardiovasculares para proporcionar una atención óptima a estos pacientes.

En términos de política sanitaria, estos hallazgos apoyan la implementación de programas de prevención y tratamiento de la dislipidemia y otras comorbilidades metabólicas en la población con esquizofrenia, y resaltan la necesidad de mejorar el acceso a cuidados de salud integral para esta población vulnerable.

C. CONCLUSIONES

- Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con esquizofrenia que participaron en el estudio fueron variadas. La media de edad de los pacientes que recibieron clozapina fue de 29.08 años con una duración media de la enfermedad de 9 años y de tratamiento de 93.17 meses. El 70.8% de este grupo eran hombres y el 29.2% mujeres. Por otro lado, la media de edad de los pacientes que no recibieron clozapina fue de 34.04 años, con una duración media de la enfermedad de 8.46 años y de tratamiento de 83.46 meses. En este grupo, el 58.3% eran hombres y el 41.7% mujeres.
- Los valores de lípidos en sangre mostraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron clozapina y los que no. Los pacientes que recibieron clozapina tuvieron una media de colesterol total de 222.88 mg/dl, HDL de 42.92 mg/dl, LDL de 139.63 mg/dl y TGR de 174.38 mg/dl. Mientras que los pacientes que no recibieron clozapina tuvieron una media de colesterol total de 198.33 mg/dl, HDL de 44.67 mg/dl, LDL de 126.63 mg/dl y TGR de 148.71 mg/dl.
- Existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia. Los pacientes que recibieron clozapina tuvieron un aumento medio en el colesterol total de 24 mg/dl ($p = 0.001$), LDL de



15.5 mg/dl ($p = 0.009$) y TGR de 27 mg/dl ($p = 0.001$) en comparación con los que no la recibieron.

RECOMENDACIONES

- **Monitoreo Regular:** El uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia muestra una asociación significativa con la dislipidemia. Por lo tanto, es esencial que estos pacientes sean sometidos a una monitorización regular de los perfiles de lípidos. Este seguimiento permitirá una detección temprana y tratamiento de las alteraciones lipídicas, lo que podría ayudar a prevenir la progresión hacia enfermedades cardiovasculares.
- **Educación del Paciente:** Los pacientes que toman clozapina deben ser informados sobre los posibles riesgos asociados con la dislipidemia. Esto incluye entender la importancia de mantener una alimentación saludable, realizar ejercicio físico regular y limitar el consumo de alcohol y tabaco. Una buena educación del paciente puede mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el riesgo de complicaciones.
- **Intervenciones de Estilo de Vida:** A pesar de la medicación, las intervenciones de estilo de vida siguen siendo un pilar crucial en el manejo de la dislipidemia. La adopción de una dieta equilibrada, rica en frutas, verduras y granos enteros, junto con la realización regular de actividad física, puede ayudar a controlar los niveles de lípidos en sangre.
- **Consideración de Terapias Complementarias:** En algunos casos, cuando la dislipidemia es persistente a pesar de las intervenciones de estilo de vida, puede ser necesario introducir medicamentos para el control del colesterol y los TGR. Es necesario discutir esta posibilidad con los pacientes y sus cuidadores, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios y la necesidad de un seguimiento regular.



- **Atención Integrada y Multidisciplinaria:** La gestión de la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina puede beneficiarse de un enfoque de atención integrada y multidisciplinaria. Este enfoque podría incluir médicos, psiquiatras, enfermeras, dietistas, trabajadores sociales y otros profesionales de la salud mental. Este equipo multidisciplinario puede ayudar a garantizar un seguimiento más completo y un mejor manejo de la salud general del paciente.
- **Investigación Futura:** Aunque este estudio ha demostrado una relación significativa entre el uso de clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia, son necesarios más estudios para entender completamente esta relación. En particular, serían útiles investigaciones que consideren variables adicionales, como la dieta, el nivel de actividad física, otros medicamentos concomitantes y factores genéticos. Los estudios longitudinales a largo plazo también pueden proporcionar información valiosa sobre la evolución de la dislipidemia en estos pacientes.
- **Políticas de Salud:** Los hallazgos de este estudio subrayan la necesidad de políticas de salud que promuevan la detección y el manejo temprano de la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina. Las estrategias podrían incluir protocolos clínicos para la monitorización regular de los lípidos, programas de educación para pacientes y cuidadores, y el acceso a intervenciones de estilo de vida y tratamientos farmacológicos cuando sea necesario.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) World Health Organization. (2014). Mental Health Atlas 2014. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178879/9789241565011_eng.pdf
- (2) Toyama, M., Castillo, H., Galea, J. T., Brandt, L. R., Mendoza, M., Herrera, V & Miranda, J. J. (2017). Peruvian Mental Health Reform: A Framework for Scaling-up Mental Health Services. *International Journal of Health Policy and Management*, 6(9), 501-508.
- (3) Mendoza, M., & López, L. M. (2017). Estigma hacia las personas con enfermedad mental en Lima metropolitana. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 80(1), 12-23.
- (4) Instituto Nacional de Salud Mental (INSM). (2013). Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Lima Metropolitana y Callao. Recuperado de https://www.minsa.gob.pe/portada/especiales/2013/saludmental/documentos/INFORME_FINAL%20EESM%20LM%20y%20Callao%202012.pdf
- (5) Congreso de la República del Perú. Ley N° 29889 - Ley de Salud Mental. 2012. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-salud-mental-ley-n-29889-ley-n-29889-842785-1/>
- (6) Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de salud mental en Perú. Lima: INSM; 2021.
- (7) Bello R, Alegría M, Vargas M, Canino G. Epidemiología de la esquizofrenia en América Latina y el Caribe. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11(1):43-54.
- (8) Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Esquizofrenia, “Solo los hechos” 4. Características clínicas y conceptualización. *Esquizofre Res*. 2009;110(1-3):1-23.
- (9) Ministerio de Salud. Política nacional de salud mental. Lima: MINSA; 2019.
- (10) Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock: Sinopsis de psiquiatría. 11ª ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2016.



- (11) Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. Las recomendaciones de tratamiento psicosocial de la esquizofrenia PORT de 2010 y las declaraciones resumidas. *Revista esquizofrenia*. 2011;37(1):71-93.
- (12) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine para el esquizofrénico resistente al tratamiento. Una comparación doble ciego con clorpromazina. *Psiquiatría Arch Gen*. 1988;45(9):789-96.
- (13) Bahías HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. Resumen anual de lipidología clínica de la Asociación Nacional de Lípidos 2016. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1 Suplemento):S1-43.
- (14) Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Efectos de los antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. *Psiquiatría Mundial*. 2015;14(2):119-136.
- (15) De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Efectos adversos metabólicos y cardiovasculares asociados con los fármacos antipsicóticos. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114-126.
- (16) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. antipsicóticos de primera y segunda generación en la esquizofrenia refractaria al tratamiento: revisión sistemática y metaanálisis. *Br J Psiquiatría*. 2016;209(5):385-392.
- (17) The Pharmacogenomics Journal. El paisaje genético de los principales genes del citocromo P450 metabolizadores de fármacos: un análisis actualizado de datos de secuenciación a escala poblacional [Internet]. Grupo de Publicación Nature; [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41397-022-00288-2>.
- (18) Ono S, Someya T. Alteraciones del metabolismo de los lípidos durante el tratamiento antipsicótico para la esquizofrenia. En: Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C,



editores. Neuropsicofarmacoterapia. Cham: Springer; 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2_402.

(19) Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. Una revisión focalizada sobre los efectos secundarios metabólicos de la Clozapina. *Front Endocrinol.* 2021;12:609240. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>.

(20) Delacrétaz A, Vandenberghe F, Glatard A, Dubath C, Levier A, Gholam-Rezaee M, Holzer L, Ambresin AE, Conus P, Eap CB. Alteraciones lipídicas en adolescentes tratados con antipsicóticos de segunda generación: Determinantes clínicos del empeoramiento de los lípidos plasmáticos y aparición de hipercolesterolemia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3):10390. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12414>

(21) Damasco-Mamani Y. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento atendidos en el hospital de día en salud mental y adicciones del hospital Hipólito Unanue de Tacna durante el año 2018 y 2019. Tesis de pregrado]. Tacna: Universidad Privada de Tacna; 2020. Disponible en: <https://repositorio.upt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12969/1679/Damasco-Mamani-Yoseline.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

(22) Salas JE, Jorge. Uso de antipsicóticos atípicos como factor asociado a dislipidemias en pacientes con esquizofrenia [tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/6525>.

(23) Ricapa Miguel A, Guimas Luis B, Ticse Ray. Perfil metabólico y factores asociados en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con antipsicóticos que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Salud Mental (Perú). *Rev Neuropsiquiatr [Internet].* 2016 Oct [citado 2023 Sep 13] ; 79(4): 216-229. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000400004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v79i4.2976>.



- (24) Cubas Segura GM. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi [tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13053/9192>.
- (25) Perez D, Thompson A, Wijeratne C. The etiological considerations of schizophrenia: Genetic and environmental factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(1):7-14.
- (26) Williams JH, Wellman NA, Rawlins JNP. Neuroanatomical and functional deficits in individuals with schizophrenia. *Brain Res Bull*. 2020;159:15-23.
- (27) American Psychiatric Association. (2013). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- (28) World Health Organization. (2018). CIE-11: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (11ª ed.). Organización Mundial de la Salud.
- (29) Ramos Quispe CR, Montes Sence MM. Evaluación del uso de psicofármacos en pacientes con trastornos mentales del Hospital de Salud Mental "San Juan Pablo II en el periodo 2014 - 2015" [tesis]. Cusco: Universidad San Antonio Abad del Cusco; 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12918/3321>
- (30) Mendoza VK. Impacto de la implementación de un programa de atención farmacéutica en pacientes con esquizofrenia estabilizados atendidos por consultorio externo en el Hospital de Salud Mental San Juan Pablo II del Cusco [tesis]. Lima: Universidad César Vallejo; 2018. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/35682>.
- (31) Zelaya, J., Mena, F., & Slachevsky, A. (2016). Esquizofrenia: criterios diagnósticos, síntomas positivos y negativos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.01.007>



- (32) Hatta, K., & Nishimura, Y. (2016). Management of schizophrenia: A Japanese perspective. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(2), 56–64. <https://doi.org/10.1111/pcn.12349>
- (33) Zhang, Y., Guo, R., & Wang, J. (2018). The effect of clozapine on lipid metabolism in patients with schizophrenia: A retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 18(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1749-1>
- (34) Parellada, M., Ruiz-Sancho, A., Moreno, C., & Castro-Fornieles, J. (2019). Pharmacological treatment of the first episode of schizophrenia in children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(2), 199–215. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1552094>
- (35) Firth, J., Siddiqi, N., Koyanagi, A., Siskind, D., Rosenbaum, S., Galletly, C., ... Stubbs, B. (2019). The Lancet Psychiatry Commission: A blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 6(8), 675–712. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30067-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30067-6)
- (36) Ugarte, A., & Casis, L. (2017). Esquizofrenia refractaria: Alternativas terapéuticas. *Psiquiatría Biológica*, 24(4), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2017.05.001>
- (37) De Leon, J., & Dadvand, M. (2013). Pharmacogenetics: A tool for improving the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 27(8), 689–692. <https://doi.org/10.1177/>
- (38) Abi-Dargham A. Esquizofrenia: el papel de la dopamina y el glutamato. En: Libro de texto completo de psiquiatría de Kaplan y Sadock. Wolters Kluwer; 2017.
- (39) Howes OD, Kapur S. La hipótesis de la dopamina de la esquizofrenia: versión III: la vía común final. *Boletín de esquizofrenia*. 2009;35(3):549-562. doi: 10.1093/schbul/sbp006.
- (40) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Tratamientos para la esquizofrenia: una revisión crítica de la farmacología y los mecanismos de acción de los



fármacos antipsicóticos. *Psiquiatría Molecular*. 2005;10(1):79-104. doi: 10.1038/sj.mp.4001556.

(41) Seamans JK, Yang CR. Las principales características y mecanismos de modulación de la dopamina en la corteza prefrontal. *Avances en Neurobiología*. 2004;74(1):1-58. doi: 10.1016/j.neurobio.2004.05.006.

(42) Meltzer HY, Nash JF. Receptores de serotonina: su papel clave en los fármacos para tratar la esquizofrenia. *Avances en Neuropsicofarmacología y Psiquiatría Biológica*. 1991;15(5):443-472. doi: 10.1016/0278-5846(91)90063-9.

(43) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Eficacia comparativa y tolerabilidad de 15 fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia: un metanálisis de tratamientos múltiples. *Lanceta*. 2013;382(9896):951-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

(44) Hirjak D, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Neuroimagen en esquizofrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10:813. doi:10.3389/fpsy.2019.00813

(45) Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF. Cognición social y no social en trastorno bipolar y esquizofrenia: niveles relativos de deterioro. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):334-341. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12050658

(46) Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Cambio cerebral progresivo en la esquizofrenia: un estudio longitudinal prospectivo de esquizofrenia de primer episodio. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):672-679. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.028

(47) Zhou Y, Li Y, Huang Y, et al. Actividad cerebral anormal en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano durante tareas de memoria de trabajo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):69-81. doi:10.1007/s00406-018-0888-2

(48) Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Esquizofrenia, “sólo los hechos” 5. Tratamiento y prevención. Pasado, presente y futuro. *Esquizofre Res*. 2010;122(1-3):1-23. doi:10.1016/j.schres.2010.05.025



- (49) Velligan DI, Prihoda TJ, Ritch JL, Maples N. Un estudio piloto aleatorio simple ciego de estrategias compensatorias en pacientes ambulatorios con esquizofrenia. *Revista esquizofrenia*. 2002;28(2):283-292. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a0069410
- (50) Holley JM. Emoción expresada y recaída de psicopatología. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:329-352. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091516
- (51) Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, et al. Psicosis inicial no tratada: su relación con la calidad de vida y la remisión de los síntomas en el primer episodio de esquizofrenia. *Am J Psiquiatría*. 2000;157(5):808-815. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.808
- (52) Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, Mortensen PB. Asociación de esquizofrenia y enfermedades autoinmunes: vinculación de registros nacionales daneses. *Am J Psiquiatría*. 2006 marzo; 163 (3): 521-8. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.521. PMID: 16513877.
- (53) Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflamación e inmunidad en la esquizofrenia: implicaciones para la fisiopatología y el tratamiento. *Lancet Psiquiatría*. 2015 marzo;2(3):258-270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9. Epub 2015 14 de enero. PMID: 26359904; IDPM: PMC4456139.
- (54) Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª ed., revisión del texto. Washington, DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2010.
- (55) Mueser KT, Jeste DV. Manual clínico de esquizofrenia. Nueva York, Nueva York: Guilford Press; 2008.
- (56) Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Esquizofrenia, "sólo los hechos" 4. Características clínicas y conceptualización. *Esquizofre Res*. 2009;110(1-3):1-23.
- (57) Fink M, Taylor MA. Catatonia: una guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento. Cambridge, Reino Unido: Prensa de la Universidad de Cambridge; 2006.



- (58) Carpenter WT, Tandon R. Trastornos psicóticos en el DSM-5: Resumen de cambios. *Psiquiatría asiática J.* 2011;4(4):260-263.
- (59) Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. La declaración de consenso NIMH-MATRICES sobre los síntomas negativos. *Revista esquizofrenia.* 2006;32(2):214-219.
- (60) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Esquizofrenia: una descripción concisa de la incidencia, la prevalencia y la mortalidad. *Epidemiol Rev.* 2008;30(1):67-76.
- (61) Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalencia de los trastornos psicóticos y su asociación con cuestiones metodológicas. Una revisión sistemática y metanálisis. *Más uno.* 2018;13(4):e0195687.
- (62) Alemán A, Kahn RS, Selten JP. Diferencias sexuales en el riesgo de esquizofrenia: evidencia de metanálisis. *Psiquiatría Arch Gen.* 2003;60(6):565-571.
- (63) Häfner H, Maurer K. Detección temprana de esquizofrenia: evidencia actual y perspectivas futuras. *Psiquiatría Mundial.* 2006;5(3):130-138.
- (64) Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. El riesgo de por vida de suicidio en la esquizofrenia: un nuevo examen. *Psiquiatría Arch Gen.* 2005;62(3):247-253.
- (65) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001: Salud mental: nueva comprensión, nueva esperanza. Organización Mundial de la Salud. 2001.
- (66) Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª ed.). Washington, DC: Autor.
- (67) Organización Mundial de la Salud. (2018). Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- (68) Instituto Nacional de Salud Mental. (2022). Esquizofrenia. [en línea] Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>



- (69) Jiménez-Moreno S, León-Carrión J, Ochoa-Cáceres M. Epidemiología de la esquizofrenia en Perú: Una revisión sistemática. *Psiquiatría frontal*. 2019;10:248. doi:10.3389/fpsyt.2019.00248
- (70) Owen, MJ, Sawa, A. y Mortensen, PB (2016). Esquizofrenia. *The Lancet*, 388 (10039), 86-97.
- (71) Moniz, E. (1949). Leucotomía prefrontal en el tratamiento de los trastornos mentales. *Diario Americano de Psiquiatría*, 105(9), 651-657.
- (72) Whitaker, R. (2010). La anatomía de una epidemia: las drogas psiquiátricas y el asombroso aumento de las enfermedades mentales en Estados Unidos. *Psicología humana ética y psiquiatría*, 7(1), 23-35.
- (73) Lieberman, JA, Stroup, TS y Perkins, DO (Eds.). (2012). El libro de texto de esquizofrenia de American Psychiatric Publishing. Pub psiquiátrico estadounidense.
- (74) López-Muñoz, F., & Álamo, C. (2009). Evolución histórica del concepto de neurotransmisión. *Revista de transmisión neuronal*, 116(5), 515-533.
- (75) Janssen, PA, Niemegeers, CJ y Schellekens, KH (1963). ¿Es posible predecir los efectos clínicos de los fármacos neurolépticos (principales tranquilizantes) a partir de datos en animales? Parte I. *Arzneimittel-Forschung*, 13, 104-117.
- (76) Velligan, DI y González, JM (2007). Rehabilitación y recuperación en la esquizofrenia. *Clínicas Psiquiátricas*, 30(3), 535-548.
- (77) Falkai, P., Hasan, A. y Wobrock, T. (2013). Pautas para el tratamiento de la esquizofrenia. *Archivos Europeos de Psiquiatría y Neurociencia Clínica*, 263(2), 93-100.
- (78) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Eficacia comparativa y tolerabilidad de 15 fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia: un metanálisis de tratamientos múltiples. *Lanceta*. 2013;382(9896):951-962.
- (79) Howes OD, Kapur S. La hipótesis de la dopamina de la esquizofrenia: versión III: el camino común final. *Revista esquizofrénico*. 2009;35(3):549-562.



- (80) Meltzer HY. Esquizofrenia resistente al tratamiento: el papel de la clozapina. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):1-20.
- (81) Marder SR, Cannon TD. Esquizofrenia. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1753-1761.
- (82) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Tratamientos para la esquizofrenia: una revisión crítica de la farmacología y los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos. *Mol Psiquiatría*. 2005;10(1):79-104.
- (83) Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Eficacia de 42 estrategias de cotratamiento farmacológico agregadas a la monoterapia antipsicótica en la esquizofrenia: descripción sistemática y evaluación de la calidad de la evidencia metaanalítica. *JAMA Psiquiatría*. 2017;74(7):675-684.
- (84) Zhang JP, Malhotra AK. Farmacogenética y antipsicóticos: eficacia terapéutica y predicción de efectos secundarios. *Opinión experta de drogas Metab Toxicol*. 2011;7(1):9
- (85) Meltzer HY. El mecanismo de acción de los nuevos fármacos antipsicóticos. *Revista esquizofrenia*. 1991;17(2):263-87.
- (86) Wander AG. La historia de la clozapina. *Psicofarmacología (Berl)*. 1981;73(2):97-100.
- (87) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Agranulocitosis inducida por clozapina: incidencia y factores de riesgo en los Estados Unidos. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162-7.
- (88) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapina para esquizofrénicos resistentes al tratamiento: una comparación doble ciego con clorpromazina. *Psiquiatría Arch Gen*. 1988;45(9):789-96.
- (89) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociencia: explorando el cerebro*. 4^a ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2016.
- (90) Meltzer HY. Actualización sobre fármacos antipsicóticos típicos y atípicos. *Annu Rev Med*. 2013; 64:393-406.



- (91) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Tratamientos para la esquizofrenia: una revisión crítica de la farmacología y los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos. *Mol Psiquiatría*. 2005;10(1):79-104.
- (92) Boyer EW, Shannon M. El síndrome de la serotonina. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-20.
- (93) Meltzer HY. "Mecanismos de acción de la clozapina en relación con sus ventajas clínicas". *J Clin Psiquiatría*. 2001;62 Suplemento 3:6-13.
- (94) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. "Tratamientos para la esquizofrenia: una revisión crítica de la farmacología y los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos". *Mol Psiquiatría*. 2005;10(1):79-104.
- (95) Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan y el libro de texto integral de psiquiatría de Sadock. 10ª ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2017.
- (96) Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl: base neurocientífica y aplicaciones prácticas*. 4ª ed. Cambridge: Prensa de la Universidad de Cambridge; 2013.
- (97) Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. *Principios de Farmacología Clínica*. 2ª ed. San Diego: Prensa Académica; 2007.
- (98) Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl: base neurocientífica y aplicaciones prácticas*. 4ª ed. Cambridge: Prensa de la Universidad de Cambridge; 2013.
- (99) Marder SR, Cannon TD. Esquizofrenia. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1753-1761.
- (100) Connolly KR, Thase ME. Fármacos emergentes para la esquizofrenia: una actualización. *Experto Opin Emerg Drugs*. 2011;16(2):271-93.
- (101) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. "Clozapina para esquizofrénicos resistentes al tratamiento. Una comparación doble ciego con clorpromazina". *Psiquiatría Arch Gen*. 1988;45(9):789-96.



- (102) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Tratamientos para la esquizofrenia: una revisión crítica de la farmacología y los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos. *Mol Psiquiatría*. 2005;10(1):79-104.
- (103) Meltzer HY. Esquizofrenia resistente al tratamiento: el papel de la clozapina. *Curr Med Res Opinión*. 1997;14(1):1-20.
- (104) Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). Pub psiquiátrico estadounidense; 2013.
- (105) Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. La declaración de consenso NIMH-MATRICES sobre los síntomas negativos. *Revista Esquizofrenia*. 2006;32(2):214-219.
- (106) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapina para esquizofrénicos resistentes al tratamiento: una comparación doble ciego con clorpromazina. *Psiquiatría Arch Gen*. 1988;45(9):789-796.
- (107) Citrome L. Efectos adversos activadores y sedantes de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno depresivo mayor: aumento del riesgo absoluto y número necesario para dañar. *J Clin Psicofármaco*. 2017;37(2):138-147.
- (108) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Eficacia comparativa y tolerabilidad de 15 fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia: un metanálisis de tratamientos múltiples. *Lanceta*. 2013;382(9896):951-962.
- (109) Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapina: una revisión de las guías de práctica clínica y las tendencias de prescripción. *BMC Psiquiatría*. 2014; 14:102.
- (110) Taylor D, Paton C, Kapur S. Pautas de prescripción de Maudsley en psiquiatría. 13^a ed. Wiley Blackwell; 2018.
- (111) Taylor D, Paton C, Kapur S. Pautas de prescripción de Maudsley en psiquiatría. 13^a ed. Wiley Blackwell; 2018.



- (112) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Agranulocitosis inducida por clozapina. Incidencia y factores de riesgo en los Estados Unidos. *N Engl J Med.* 1993;329(3):162-167. doi: 10.1056/NEJM199307153290304
- (113) Clozaril [prospecto]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2020.
- (114) De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Efectos adversos metabólicos y cardiovasculares asociados con los fármacos antipsicóticos. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 febrero;8(2):114-26. doi: 10.1038/nrendo.2011.156.
- (115) Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Cambio en los parámetros del síndrome metabólico con tratamiento antipsicótico en el CATIE Schizophrenia Trial: datos prospectivos de la fase I. *Schizophr Res.* 2008 ; 101 (1-3): 273-86. doi: 10.1016/j.schres.2007.12.487.
- (116) Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, et al. Metabolismo de la glucosa en pacientes con esquizofrenia tratados con agentes antipsicóticos atípicos: una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestras frecuentes y análisis de modelo mínimo. *Psiquiatría Arch Gen.* 2005 enero;62(1):19-28. doi: 10.1001/archpsyc.62.1.19.
- (117) Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Nearly all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLOS ONE.* 2014;9(4):e94112.
- (118) Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. La afinidad del receptor de histamina H1 predice el aumento de peso a corto plazo para los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos. *Neuropsicofarmacología.* 2003 marzo; 28(3):519-26. doi: 10.1038/sj.npp.1300027.
- (119) Taylor DM, Barnes TR, Young AH. Pautas de prescripción de Maudsley en psiquiatría. 13ª ed. Hoboken, Nueva Jersey: Wiley Blackwell; 2018.



- (120) Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalencia del síndrome metabólico y anomalías metabólicas en la esquizofrenia y trastornos relacionados: revisión sistemática y metanálisis. *Revista Esquizofrenia*. 2013 marzo;39(2):306-18. doi: 10.1093/schbul/sbr148.
- (121) Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for clozapine associated obesity: systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0156208.
- (122) Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos, Asociación Norteamericana para el Estudio de la Obesidad. Conferencia de desarrollo de consenso sobre fármacos antipsicóticos y obesidad y diabetes. *Cuidado de la diabetes*. 2004 febrero; 27(2):596-601. doi: 10.2337/diacare.27.2.596.
- (123) Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática y metanálisis. *Psiquiatría Mundial*. 2015 octubre; 14 (3): 339-47. doi: 10.1002/wps.20252.
- (124) Nelson DL, Cox MM. *Principios de bioquímica de Lehninger*. 7ª ed. Nueva York: WH Freeman and Company; 2017.
- (125) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. 1. Evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos. Una declaración de consenso del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.
- (126) Nelson DL, Cox MM. *Principios de bioquímica de Lehninger*. 7ª ed. Nueva York: WH Freeman and Company; 2017.



- (127) Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Bioquímica. 8ª ed. Nueva York: WH Freeman and Company; 2015.
- (128) Farré Albaladejo M, Macaya C, Cachofeiro V. Fisiopatología de la arteriosclerosis. En: Farré Albaladejo M, Macaya C, Cachofeiro V, editores. Manual de la arterioesclerosis. Barcelona: Editorial Glosa; 2009. pág. 37-70.
- (129) Argüeso Armesto R, Barreiro Marín A, Camiña F, Casanueva FF. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
- (130) Saavedra JS, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Enrique Méndez J. Dislipidemias y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol*. 2012;23(2):75-87.
- (131) Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. La proteína Niemann-Pick C1 Like 1 es fundamental para la absorción intestinal de colesterol. *Ciencia*. 2004 20 de febrero; 303 (5661): 1201-4. doi: 10.1126/ciencia.1093131. PMID: 14976318.
- (132) Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall AR, Webb NR. HDL disfuncional y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Nat Rev Cardiol*. 2016 ene;13(1):48-60. doi: 10.1038/nrcardio.2015.124. Epub 2015 oct 20. PMID: 26483164.
- (133) Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Lipoproteínas plasmáticas: estructura y función de las apolipoproteínas. *J Lipid Res*. 1984; 25(12):1277-94. PMID: 6392457.
- (134) Boren J, Williams KJ. El papel central de la retención arterial de lipoproteínas ricas en colesterol que contienen apolipoproteína B en la patogénesis de la aterosclerosis: un triunfo de la simplicidad. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27(5):473-83. doi: 10.1097/MOL.0000000000000323. PMID: 27517393.



(135) Hussain MM. Absorción de lípidos intestinales y formación de lipoproteínas. *Curr Opin Lipidol.* 2014; 25(3):200-6. doi: 10.1097/MOL.000000000000065. PMID: 24751740.

(136) Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Síntesis y función de las lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(Pt 1):59-64. doi: 10.1042/bst0320059. PMID: 14748714.

(137) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, y otros. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. 1. Evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos. Una declaración de consenso del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Eur Heart J.* 2017; 38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290.

(138) Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. El papel del transporte reverso de colesterol en animales y humanos y su relación con la aterosclerosis. *J Lipid Res.* 2009; 50(Suppl):S189-94. doi: 10.1194/jlr.R800088-JLR200. PMID: 19064907.

(139) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, y otros. Capacidad de eflujo de colesterol, función de lipoproteínas de alta densidad y aterosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(2):127-35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689. PMID: 21226578.

(140) Iqbal J, Hussain MM. Absorción de lípidos intestinales. *Soy J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(6):E1183-94. doi: 10.1152/ajpendo.90899.2008. PMID: 19258490.

(141) Mansbach CM, Gorelick F. Desarrollo y regulación fisiológica de la absorción intestinal de lípidos. I. Desarrollo de la absorción intestinal de lípidos: eventos celulares en el ensamblaje y secreción de quilomicrones. *Am J Physiol Gastrointest Hígado Physiol.* 2007;293(4):G519-24. doi: 10.1152/ajpgi.00254.2007. PMID: 17615177.



- (142) Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulación de la absorción de ácidos grasos en los tejidos: vías mediadas por lipoproteína lipasa y CD36. *Res. de lípidos J.* 2009;50(Suplemento):S86-90. doi: 10.1194/jlr.R800085-JLR200. PMID: 19011110.
- (143) Adiels M, Borén J, Caslake MJ, et al. La sobreproducción de VLDL1 impulsada por la hiperglucemia es una característica dominante de la dislipidemia diabética. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1697-703. doi: 10.1161/01.ATV.0000172684.24024.9d. PMID: 15933243.
- (144) Wang H, Eckel RH. Lipoproteína lipasa: del gen a la obesidad. *Soy J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(2):E271-88. doi: 10.1152/ajpendo.90920.2008. PMID: 19401457.
- (145) Trueque PJ, Rye KA. Nueva era de fármacos hipolipemiantes. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):458-75. doi: 10.1124/pr.115.011619. PMID: 27166276.
- (146) Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulación de la absorción de ácidos grasos en los tejidos: vías mediadas por lipoproteína lipasa y CD36. *Res. de lípidos J.* 2009;50(Suplemento):S86-90. doi: 10.1194/jlr.R800085-JLR200. PMID: 19011114.
- (147) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. 1. Evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos. Declaración de consenso del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290.
- (148) Nordestgaard BG, Varbo A. Triglicéridos y enfermedad cardiovascular. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6. PMID: 25131982.
- (149) Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Identificación y tratamiento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disfuncionales: declaración de consenso de la Sociedad Nacional de Lipidología, Asociación Americana



del Corazón y Sociedad Europea de Aterosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):508-16.

doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.016. PMID: 22813607.

(150) Rader DJ, Hovingh GK. HDL y enfermedad cardiovascular. *Lancet*.

2014;384(9943):618-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61217-4. PMID: 25131981.

(151) Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Las lipoproteínas de baja densidad causan enfermedad cardiovascular aterosclerótica. 1.

Evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos. Una declaración de consenso del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72

(152) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. Guía de 2018 de la AHA/ACC para el manejo del colesterol en sangre: Informe de la Fuerza de Tarea del American College of Cardiology y la American Heart Association sobre pautas de práctica clínica. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350.

(153) Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Carga mundial de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo, 1990-2019: actualización del estudio GBD 2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.

(154) World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVD) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases>.

(155) UpToDate. Dyslipidemias: Classification and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2021 [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-classification-and-diagnosis>.

(156) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulación*. 2014;129(25 Suplemento 2): S1-45.



- (157) Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA. Consenso sobre las dislipemias. Guía de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014; 26 (Suplemento 2): 1-50.
- (158) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. Directrices de ACC/AHA sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares: resumen ejecutivo: informe del grupo de trabajo sobre directrices de práctica clínica del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón. *Circulación*. 2019; 140.
- (159) Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. Guía ESC/EAS de 2011 sobre el tratamiento de las dislipemias: adaptación del CEIPC 2012. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(10): 873-879.
- (160) De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Síndrome metabólico en personas con esquizofrenia: una revisión. *Psiquiatría Mundial*. 2009; 8(1): 15-22.
- (161) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. Guía de 2018 AHA/ACC sobre el manejo del colesterol en sangre: informe del Grupo de trabajo de la American College of Cardiology/American Heart Association sobre pautas de práctica clínica. *Circulation*. 2019;139(25): e1082-e1143.
- (162) Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Esperanza de vida y mortalidad cardiovascular en personas con esquizofrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83-88.
- (163) Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. La Comisión Lancet sobre salud mental global y desarrollo sostenible. *Lancet*. 2018;392(10157):1553-98.
- (164) Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Esperanza de vida y mortalidad cardiovascular en personas con esquizofrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83-88.



(165) Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Años de vida potencial perdidos y esperanza de vida en la esquizofrenia: una revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.



ANEXOS



ANEXO N°1

Consentimiento Informado

Título del estudio: ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO QUILLABAMBA MAYO 2023

Investigador: Jorge Arnaldo Palomino Castro, Bachiller en Medicina Humana, Universidad Andina del Cusco.

Estimado participante o representante legal,

Le invitamos a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo general: Evaluar la relación entre el uso de clozapina durante 6 meses o más y la presencia de dislipidemia en pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba en mayo de 2023.

Procedimiento del estudio: Este estudio implica la revisión de su historia clínica, donde se recopilarán datos como su edad, género, fármacos utilizados, perfil lipídico, índice de masa corporal y los datos de su perfil lipídico (Colesterol Total, HDL, LDL y Triglicéridos), así como cualquier información relevante dentro de su historia clínica almacenada en el archivo del Centro de Salud Mental Comunitario de Quillabamba.

Confidencialidad: Se garantiza la confidencialidad y el anonimato de la información recopilada durante el estudio. Su identidad no se revelará en ninguna publicación o presentación relacionada con este estudio. Todos los datos recopilados se utilizarán únicamente con fines de investigación y se almacenarán de forma segura.

Participación voluntaria: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin



consecuencias. No hay ningún costo ni compensación económica asociada con la participación en este estudio.

Riesgos y beneficios: No se prevén riesgos ni beneficios directos para usted como resultado de su participación en este estudio. Sin embargo, los resultados de la investigación pueden ayudar a mejorar el conocimiento sobre la asociación entre la administración de clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia, lo que podría ser útil para futuros pacientes y profesionales médicos.

Contacto: Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el investigador principal, Jorge Arnaldo Palomino Castro, al 983911872 y correo electrónico 012200787A@uandina.edu.pe.

Consentimiento: Al firmar a continuación, usted confirma que: Ha leído y comprendido la información proporcionada en este documento de consentimiento informado, ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido respondidas de manera satisfactoria. Está de acuerdo voluntariamente en participar en este estudio y permite que el investigador acceda a su información médica relacionada con el estudio y acepta que se realice un análisis de sangre para evaluar su perfil lipídico, en caso fuese necesario. Entiende que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias.

Si el paciente puede dar su consentimiento:

.....

Nombre del Participante

.....

Firma del Participante

Fecha:



Si el paciente NO puede dar su consentimiento:

Consentimiento por Representante Legal o Tutor en Caso de Incapacidad del Paciente:

Dada la naturaleza del diagnóstico de esquizofrenia y el posible impacto en la capacidad del paciente para comprender completamente la naturaleza y las implicaciones del estudio, se obtendrá el consentimiento de un representante legal o tutor designado en caso de que se determine que el paciente no tiene la capacidad para dar un consentimiento informado válido.

.....

Nombre del Representante o Tutor

.....

Firma del Representante o Tutor

Fecha:



ANEXO N°02

Ficha de Recolección de Datos

ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE CLOZAPINA Y DISLIPIDEMIA
EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL CENTRO DE SALUD MENTAL
COMUNITARIO QUILLABAMBA MAYO 2023

DATOS GENERALES:

Fecha: _____

Identificación del participante: _____

Esta información será codificada para garantizar la confidencialidad

Edad: _____ años

Sexo:

Masculino

Femenino

Antecedentes Médicos relevantes: _____

Diagnóstico Psiquiátrico (Indicar CIE-10 o DSM-V): _____

Fecha de Diagnóstico: _____

MEDICACIÓN:

Uso de Clozapina por más de 6 meses:

Sí

No

Uso de otros fármacos por más de 6 meses (Especificar): _____

ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

Peso: _____ kg

Talla: _____ m

Índice de Masa Corporal (IMC): _____ kg/m²



PERFIL LIPÍDICO:

Recolección del perfil lipídico de la Historia Clínica:

Sí, doy mi consentimiento para que se recojan los datos del perfil lipídico de mi historia clínica.

No, no doy mi consentimiento para que se recojan los datos del perfil lipídico de mi historia clínica.

Resultado del análisis del perfil lipídico:

Dislipidemia presente (basado en los resultados de la prueba)

No hay dislipidemia (basado en los resultados de la prueba)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Indique si el paciente cumple con alguno de los siguientes criterios de exclusión:

Trastornos de alimentación (anorexia, bulimia, etc.)

Enfermedades metabólicas o hepáticas

Uso de medicamentos que afecten niveles de lípidos (esteroides, diuréticos, antirretrovirales, etc.)

Registros médicos incompletos o no confiables

Estudio de lípidos previo de hace 6 meses antes del inicio de terapia con clozapina con valores elevados

Sin estudio de lípidos en historia clínica o con antigüedad mayor a 6 meses

Firma del participante

Firma del investigador



ANEXO N°03

Autorización para realizar investigación y el uso de datos



RADRIOGRAMA N° 548-2023-GR-DRSC-RSSLC-D. E.-DAIS.

- A :** JEFE DE CENTRO DE SALUD MENTAL COMUNITARIO.
- DE :** M. C. CARLOS FLORENCIO HUESEMBERG FARFAN.
Director Ejecutivo de la red de Servicios de Salud La Convención.
- ASUNTO :** SE AUTORIZA SOLICITUD.
- REFERENCIA :** SOLICITUD DE INVESTIGACION DE TESIS.
- FECHA :** 20 DE JULIO DEL 2023.

Por el presente hago de su conocimiento que, según el documento en referencia a la solicitud del Bachiller en Medicina Jorge Arnaldo Palomino Castro, se dispone dar facilidades para realizar su investigación de tesis en el Centro Salud Mental Comunitario.

Se adjunta solicitud.

Lo que hago de su conocimiento, para su cumplimiento.



Atentamente,


 GOBIERNO REGIONAL CUSCO
 DIRECCION REGIONAL DE SALUD CUSCO
 RED DE SERVICIOS DE SALUD LA CONVENCION
 M.C. Carlos F. Huesemberg Farfan
 MEDICO CIRUJANO
 C.O.P. 14517

Trabajemos
con
Integridad

Dirección General Gamarra N° 100-La Convención – Cusco
Correo: mesadepartes@redsaludlaconvencion.gob.pe

20-07-2023
12:30