



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA**

Tesis

Incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de clozapina en
pacientes hospitalizados con esquizofrenia crónica en el Hospital Nacional
Víctor Larco Herrera - Lima, en el año 2022

**Para optar el Título Profesional de
Médico Cirujano**

Presentado por:

Autor: Medina Abanto, Cristian De Jesús


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0301-0014>

Asesor: Dr. Tasayco Yataco, Nesquen José

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6775-4179>

Lima – Perú

2024

| | | | |
|--|---|------------------------------------|--------------------------|
|  Universidad Norbert Wiener | DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN | | |
| | CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033 | VERSION: 01 REVISIÓN: 01 | FECHA: 08/11/2022 |

Yo, MEDINA ABANTO, CRISTIAN DE JESÚS egresado de la Facultad de CIENCIAS DE LA SALUD y Escuela Académica Profesional de MEDICINA HUMANA de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“Incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de clozapina en pacientes hospitalizados con esquizofrenia crónica en el hospital nacional Víctor Larco Herrera - lima, en el año 2022”** Asesorado por el docente: Dr. **Tasayco Yataco, Nesquen José** DNI21873096 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6775-4179> tiene un índice de similitud de 15 % verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin. oid: 14912:408763440

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



Firma de autor 1

Nombres y apellidos del Egresado:
CRISTIAN DE JESUS MEDINA ABANTO
DNI: 74121478



Asesor: Dr. TASAYCO YATACO, NESQUEN JOSÉ
DNI: 21873096

Lima, 15 agosto de 2024

DEDICATORIAS

A DIOS:

A Dios, mi luz eterna, por conducirme en cada paso de esta travesía académica y darme la fuerza para persistir.

Gracias por ser la piedra de mi razón y fortaleza.

A MIS PADRES:

Este logro es un reconocimiento de su inagotable amor, paciencia y dedicación. Es un tributo a su legado y a la eterna admiración que siento por ustedes. Asimismo, a mis hermanos por ejemplos a seguir en el camino al profesionalismo. Además de mi pareja por apoyarme en este camino.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi único guía que me permitió haber arribado a esta instancia de mi vida y haberme otorgado salud para lograr mis metas derrochando su incondicional y amor.

A mi estimada institución Universidad Norbert Wiener por sus enseñanzas y a mis docentes por sus consejos y entrega.

ÍNDICE

| | Pág. No. |
|--|-----------------|
| PORTADA..... | i |
| TÍTULO..... | ii |
| DEDICATORIA..... | iii |
| AGRADECIMIENTO..... | iv |
| ÍNDICE..... | v |
| RESUMEN..... | ix |
| ABSTRACT..... | x |
| INTRODUCCIÓN..... | xi |
| | |
| CAPÍTULO I: EL PROBLEMA..... | 1 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 1 |
| 1.2 Formulación del problema..... | 3 |
| 1.2.1 Problema general..... | 3 |
| 1.2.2 Problemas específicos..... | 3 |
| 1.3 Objetivos de la investigación..... | 3 |
| 1.3.1 Objetivo general..... | 3 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 3 |
| 1.4 Justificación de la investigación..... | 4 |
| 1.4.1 Teórica..... | 4 |
| 1.4.2 Metodológica..... | 5 |
| 1.4.3 Práctica..... | 5 |
| 1.5 Limitaciones de la investigación | 5 |
| | |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes de la investigación | 6 |
| 2.2 Bases teóricas..... | 11 |
| 2.3 Formulación de hipótesis..... | 25 |
| | |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA..... | 26 |
| 3.1 Método de investigación..... | 26 |

| | | |
|---|--|----|
| 3.2 | Enfoque investigativo..... | 26 |
| 3.3 | Tipo de investigación..... | 26 |
| 3.4 | Diseño de la investigación..... | 26 |
| | 3.4.1 Corte..... | 27 |
| | 3.4.2 Nivel o alcance..... | 27 |
| 3.5 | Población y muestra..... | 27 |
| 3.6 | Variables y operacionalización..... | 29 |
| 3.7 | Técnicas e instrumentos de recolección de datos..... | 30 |
| | 3.7.1 Técnica..... | 30 |
| | 3.7.2 Descripción..... | 30 |
| | 3.7.3 Validación..... | 30 |
| | 3.7.4 Confiabilidad..... | 31 |
| 3.8 | Procesamiento y análisis de datos..... | 31 |
| 3.9 | Aspectos éticos..... | 31 |
| CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS..... | | 33 |
| 4.1 | Resultados..... | 33 |
| 4.2 | Discusión de resultados..... | 38 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | | 43 |
| 5.1 | Conclusiones..... | 43 |
| 5.2 | Recomendaciones..... | 44 |
| REFERENCIAS..... | | 45 |
| ANEXOS..... | | 54 |
| Anexo 1: Matriz de Consistencia | | |
| Anexo 2: Instrumentos | | |
| Anexo 3: Aprobación del Comité de Ética | | |
| Anexo 4: Carta de Aprobación del Hospital Nacional Víctor Larco Herrera | | |
| Anexo 5: Reporte del asesor del Turnitin | | |

INDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabla 1. | Distribución de los sexos de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs..... | 32 |
| Tabla 2. | Distribución de los grupos etarios de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica con RAMs..... | 33 |
| Tabla 3. | Distribución de pacientes esquizofrénicos de tipo crónico que presentaron RAMS por uso de Clozapina..... | 34 |
| Tabla 4. | Distribución de la frecuencia de Síntomas por RAMs por uso de Clozapina que se presentaron en los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica..... | 35 |
| Tabla 5. | Distribución de frecuencia por Grupo Etario de RAMs por uso de Clozapina de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia tipo crónica..... | 36 |
| Tabla 6. | Distribución de la frecuencia del sexo de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica que sufrieron RAMS por uso de Clozapina | 37 |

INDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Representación de la distribución de los sexos de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs..... | 32 |
| Gráfico 2. Representación de la distribución de los grupos etarios de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica con RAMs..... | 33 |
| Gráfico 3. Representación de la distribución de pacientes esquizofrénicos de tipo crónico que presentaron RAMS por uso de Clozapina..... | 34 |
| Gráfico 4. Representación de la distribución de la frecuencia de Síntomas por RAMs por uso de Clozapina que se presentaron en los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica..... | 35 |
| Gráfico 5. Representación de la distribución de frecuencia por Grupo Etario de RAMs por uso de Clozapina de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia tipo crónica..... | 36 |
| Gráfico 6. Representación de la distribución de la frecuencia del sexo de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica que sufrieron RAMS por uso de Clozapina..... | 37 |

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina en pacientes hospitalizados con esquizofrenia crónica en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera (HNVLH) - Lima, en el año 2022. Método. El diseño fue no experimental, estudio tipo básico, observacional, alcance descriptivo de corte transversal, retrospectivo; tomándose como población a los 65 pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia crónica que reportaron la presencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) en el periodo de enero – diciembre 2022. **Resultados:** De los 65 RAMs que sucedieron en el año 2022, resultó que 22 casos (33.80%) fueron debido al uso de clozapina, además el síntoma más frecuente reportado fue Sialorrea frecuente en 10 pacientes (45%), el síntoma del sistema nervioso central más frecuente en ocurrir fue la somnolencia, este se registró en 8 pacientes (36%), también el síntoma gastrointestinal que se presentó en mayor frecuencia fue el estreñimiento, ya que apareció en 4 paciente (18%). **Conclusión:** La incidencia de RAMs fue 45.45% sialorrea, 36% somnolencia y 18% estreñimiento en pacientes hospitalizados en HNVLH con esquizofrenia crónica.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamento, Clozapina, Sialorrea, antipsicótico.

ABSTRACT

The objective of this work was to determine the incidence of non-hematological adverse reactions due to the use of Clozapine in hospitalized patients with chronic schizophrenia at the Víctor Larco Herrera National Hospital (HNVLH) - Lima, in the year 2022. Method. The design was non-experimental, a basic, observational study, descriptive cross-sectional scope, retrospective; Taking as a population the 65 hospitalized patients with a diagnosis of chronic schizophrenia who reported the presence of Adverse Drug Reactions (ADRs) in the period from January to December 2022. **Results:** Of the 65 ADRs that occurred in 2022, it turned out that 22 cases (33.80%) were due to the use of clozapine, in addition the most frequent symptom reported was frequent sialorrhea in 10 patients (45%), the most frequent central nervous system symptom to occur was drowsiness, this was recorded in 8 patients (36 %), also the gastrointestinal symptom that occurred most frequently was constipation, since it appeared in 4 patients (18%). **Conclusion:** The incidence of ADRs was 45.45% sialorrhea, 36% drowsiness and 18% constipation in patients hospitalized in HNVLH with chronic schizophrenia.

Keywords: Adverse drug reaction, Clozapine, Sialorrhea, antipsychotic.

INTRODUCCIÓN

El propósito de este trabajo de investigación es el determinar la incidencia de las reacciones adversas que se han identificado y reportado en la unidad de Farmacovigilancia del HNVLH. A continuación, se detalla el contenido de cada capítulo de la investigación.

En el capítulo I, alude sobre el problema de farmacovigilancia existente en el Perú además mencionar la situación problemática causada por las RAMs por la administración de Clozapina como tratamiento para pacientes con esquizofrenia crónica. Asimismo, se presenta la formulación de nuestro problema general y específicos junto con sus respectivos objetivo general y específico; también se plantea la justificación del porque realizamos este trabajo y las limitaciones que se presentaron durante la ejecución de este.

En el capítulo II, se presenta distintos estudios realizados en el pasado a modo de antecedente para nuestro trabajo, contando con 3 estudios a nivel nacional y 4 estudios a nivel internacional, además se plantea los conceptos de esquizofrenia, Clozapina y sus posibles reacciones adversas como parte de las bases teóricas, asimismo se aclara que no se aplica ninguna hipótesis en nuestro estudio.

En el Capítulo III, se detalla que nuestro tipo de investigación del presente trabajo es básica, y que se basa en la metodología de característica deductiva, además de que la estrategia concebida para la obtención de los es de diseño no experimental, así como la población que consta de un total de 65 pacientes.

En el capítulo IV se aborda los resultados analíticos presentados en tablas y gráficos, los cuales difieren de los antecedentes y fuentes teóricas al momento de discutir la investigación.

En el capítulo V, finalmente se muestran las conclusiones y recomendaciones a la que alcanzó el precitado estudio.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Los trastornos mentales comprenden una amplia gama de patologías con diversas modalidades y diferentes manifestaciones clínicas¹. La condición que comparten estas patologías es que afectan la personalidad, e incluso pueden alterar gravemente su percepción de la realidad limitando de manera seria su papel en la sociedad; tal es el caso de la esquizofrenia. Este tipo de trastorno mental se puede definir como un trastorno mental que afecta la manera en que la persona siente, piensa y actúa sobre su realidad².

Los medicamentos mayormente utilizados en estas enfermedades son los fármacos antipsicóticos, los cuales comprenden dos grupos según su formulación química, los “típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación”, estos últimos producen menos efectos adversos extrapiramidales y hematológicos a comparación de los primeros³. Sin embargo, se mantiene la presencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMS). Uno de estos medicamentos antipsicóticos de segunda generación que son más utilizados en regímenes terapéuticos para la esquizofrenia es la clozapina, el cual tiene una alta incidencia en presentación de reacciones adversas⁴.

Investigaciones internacionales ponen en evidencia que las RAMS son muy frecuentes, originando ingresos hospitalarios, aumento en el tiempo de hospitalización y mortalidad. En el año 2018, se realizó un estudio de metaanálisis que incluyó un total de 108 estudios, el cual reporta datos de más de 450 000 personas, recopilados durante cuatro décadas, que

indican que el 3,8 % de las personas expuestas a la clozapina desarrollarán neutropenia (agranulocitosis) durante su tratamiento⁵. Otro estudio que demuestra esta problemática son los datos publicados por la FDA (Food & Drugs Association) de los casos de RAMS presentados por Clozapina durante los años 1998 a 2005, en el cual este se asoció con 3.277 muertes o resultados graves no mortales⁶.

En Sudamérica los patrones de notificación de reacción adversa se basan en la notificación espontánea y cuenta con un sistema Regulador que involucra a profesionales de la salud, entidades asistenciales y la Industria farmacéutica⁷. El Perú no es ajeno a esta problemática, a pesar de que se ha avanzado en la parte normativa aún queda por seguir creciendo en la parte de notificación. En nuestro país existe estudios que presentan datos estadísticos acerca de los RAMS presentados por uso de clozapina como el estudio de Luque que reporta que en la población en general, esta se asocia con la agranulocitosis en, aproximadamente, el 0,8 % de los pacientes⁸.

Sin embargo, en la actualidad no se cuenta con estudios que presenten datos actualizados de los RAMS causados por clozapina de carácter no hematológicos (que se pueden visualizar con la exploración clínica o ser reportados verbalmente durante el tratamiento)⁹. El “HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LARCO HERRERA” cuenta con servicios hospitalización en la cual gran parte de los pacientes tienen como régimen terapéutico el uso de la clozapina, pero no se cuenta con data actual de los RAMS no hematológicos que estos pacientes puedan reportar durante su tratamiento, por lo cual es la conveniencia de la ejecución del presente trabajo a fin de contribuir en el conocimiento de la problemática¹⁰.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál es la incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos crónicos ingresados en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera – Lima, durante el año 2022?

1.2.2. Problemas específicos

- 1) ¿Cuál son los factores sociodemográficos de los pacientes con esquizofrenia crónica que sufrieron RAMs?
- 2) ¿Cuál es la incidencia de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina?
- 3) ¿Cuál es el síntoma anticolinérgico por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos?
- 4) ¿Cuál es el síntoma gastrointestinal por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos?
- 5) ¿Cuál es el síntoma del sistema nervioso central por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos crónicos ingresados en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera – Lima, durante el año 2022.

1.3.2. Objetivos Específicos

- 1) Determinar los factores sociodemográficos de los pacientes con esquizofrenia crónica que sufrieron RAMs
- 2) Determinar la incidencia de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina
- 3) Determinar el síntoma anticolinérgico por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos
- 4) Determinar el síntoma gastrointestinal por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos
- 5) Determinar el síntoma del sistema nervioso central por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

La investigación ayuda a profundizar y renovar los contenidos acerca del tema de reacciones adversas no hematológicas causadas por la clozapina debido a los escasos estudios que se tienen en la actualidad de nuestro país, enfatizando en el hospital en cuestión. Además, sirve como fundamento para futuros estudios vinculados a esta investigación, asimismo, se aporta al fortalecimiento de la seguridad en la prescripción del paciente hospitalizado, ya que, a partir de los resultados obtenidos, se pueden elaborar planes de mejora en la farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas que surjan durante el tratamiento del paciente, aumentando la efectividad y el cumplimiento del tratamiento.

1.4.2. Metodológica

En la realización del presente estudio se recurrió a la técnica de observación y para recopilar los datos se elaboró una Ficha de Observación con la cual se pudo responder a la pregunta de investigación y alcanzar los objetivos planteados. Resaltando su importancia por no contar actualmente con suficiente información de las principales reacciones adversas de esta índole, resultando un aporte valioso para la comunidad médica.

1.4.3. Práctica

Con el apoyo de nuestras conclusiones, se podría implementar medidas preventivas eficaces que ayuden a disminuir la incidencia de las reacciones adversas medicamentosas de tipo no hematológicas por el uso de la Clozapina. Además, el presente estudio nos abre las puertas para formular nuevas hipótesis con relación a los factores asociados a la presencia de este tipo de RAMs.

1.5. Limitaciones

La principal limitación que se presentó en este trabajo fue el acceso y obtención a la información de los pacientes internados en el Hospital Víctor Larco Herrera durante el año 2022, ya que resultó ser una tarea muy complicada de conseguir, teniendo en consideración la disponibilidad de las autoridades para conseguir dicha información, además, se tuvo que ser muy cuidadosa a la hora de la elección de los paciente que son aptos para el estudio debido a la presencia, en varios casos, de polifarmacia en sus tratamientos. Asimismo, no se cuenta con información específica con respecto al tratamiento recibido por parte de los pacientes, como puede ser la dosis de Clozapina utilizada para el tratamiento o la duración

del tratamiento durante el estudio, por lo que únicamente se considera como característica principal de la población la administración de Clozapina. Para resolver este dilema, el trabajo se basó en la información exacta y accesible que se publicó en octubre del 2023, a través del Análisis de Situación de Salud (ASIS) del HVLH del año 2022.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Rojas y cols¹¹ tuvieron como objetivo “*evaluar el patrón de las RAM debido a fármacos antipsicóticos, detectadas en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz entre diciembre de 2021 y mayo de 2022*”, por lo cual realizaron un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal de una serie de casos. Definieron la gravedad de las RAMs de acuerdo con la NOM220-SSA1-2016, clasificándolas como como “*graves (serias)*” y “*no graves*”. En sus resultados detectaron 74 RAMs totales durante el periodo de estudio, presentadas en 52 pacientes de un total de 88 que estaban en tratamiento antipsicótico con una gran diversidad de fármacos, de las cuales 11 RAMs (14.86%) fueron causadas por uso de Clozapina. Dando como conclusión que las RAMs gastrointestinales y endocrinológicas fueron las más incidentes, y la hiperprolactinemia fue la más frecuente, asimismo, determinaron que la Olanzapina y Clozapina fueron los medicamentos que más RAMs provocaron¹¹.

Van der Horst M, y cols.¹² en su trabajo de investigación tuvo como objetivo principal “*informar a los pacientes y a los médicos sobre las tasas de prevalencia de reacciones adversas comunes asociadas a la clozapina*”, para la cual realizó un análisis transversal utilizando datos obtenidos del Consorcio Internacional de

Clozapina (CLOZIN) entre los años 2016 y 2022, inscritos a través de hospitales psiquiátricos en los Países Bajos, Alemania, Austria, Finlandia, Italia, España, Turquía y Serbia. Estudiaron un total de 698 pacientes, de los cuales 526 casos (78.40%) tenían como diagnóstico principal Esquizofrenia, además de determinaron que 329 pacientes (55.60%) habían recibido exclusivamente Clozapina como tratamiento principal. Por otra parte, el estudio encontró que la hipersalivación constituía un 74.6% del total de RAMs reportado, haciéndolo el más frecuente, además se registró que estreñimiento se presentó en 46.80% de los casos. Concluyendo que existe una alta prevalencia de RAM asociadas a clozapina¹².

US Food & Drugs¹³ tuvo como objetivo “*reforzar una advertencia existente de que el estreñimiento causado por el medicamento para la esquizofrenia clozapina puede, de manera poco común, progresar a complicaciones intestinales graves*”. Realizaron una revisión sistemática en la cual identificaron 10 casos de estreñimiento que progresaron a complicaciones graves con el uso de clozapina informados en la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA desde julio del 2006 hasta julio del 2016, y en la literatura médica desde julio del 2006 hasta agosto del 2016. Estos casos resultaron en hospitalización, cirugía y cinco muertes (50%). Los eventos adversos incluyeron colitis necrotizante (4 casos), isquemia o necrosis intestinal (5 casos) y vólvulo intestinal (1 caso). En conclusión, el estreñimiento es un efecto secundario frecuente y conocido de la clozapina, sin embargo, se siguen reportando problemas

intestinales graves, aunque son poco comunes¹³.

Xu Y, et al¹⁴ tuvo como objetivo fue “*revisar la epidemiología, patogénesis, métodos de detección, prevención y tratamiento del estreñimiento inducido por fármacos antipsicóticos basándose en la literatura más reciente.*”. Para lo cual realizó un artículo de revisión de distintas bases literarias para poder explicar distintos puntos sobre la relación entre la aparición de estreñimiento y la administración de fármacos antipsicóticos. En sus resultados demuestra que, en una gran variedad de medicamentos, Se debe prestar especial atención a la clozapina ya que tiene la mayor incidencia de estreñimiento, ya que la tasa de prevalencia global de estreñimiento relacionado con la clozapina varía entre el 9,4% y el 80%. Este estudio concluyó que, si bien los datos sobre el estreñimiento inducido por fármacos antipsicóticos están aumentando gradualmente, hay, sin embargo, escasez de estudios sobre el tema, y estos estudios generalmente se limitan a la clozapina, por lo que es necesario ampliar los estudios en demás farmacos¹⁴.

Palmer S y col¹⁵ tuvo como objetivo de su estudio “*comparar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos, para estreñimiento auto diagnosticado y detección de síntomas de Roma*”. Asimismo, examinaron la precisión diagnóstica del estreñimiento auto diagnosticado y los criterios de Roma, en comparación con el estándar de referencia de los estudios de motilidad gastrointestinal. Su estudio consistió en un total de 69 pacientes que tenían tratamiento con clozapina, sin embargo, solo 30 se sometieron a estudios de motilidad intestinal. Dio como resultados de a pesar de que 73% (21 pacientes)

dieron positivo para la prueba de hipomotilidad intestinal, solo 18 pacientes del total (26.10%) indicaron presentar estreñimiento. Concluyendo que la hipomotilidad gastrointestinal inducida por clozapina suele ser silenciosa y el estreñimiento auto diagnosticado tiene baja sensibilidad en su diagnóstico, por lo que se sugiere el uso de laxantes profilácticos en pacientes con tratamiento con Clozapina¹⁵.

2.1.2 Antecedentes nacionales

Cubas, G.¹⁶, con el objetivo de *“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”*, realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal no experimental con una conformada por 214 pacientes. Recolectó los datos mediante la herramienta de fichaje y diseño una ficha de recolección de datos. Determinó que la incidencia de las Reacción adversas en pacientes hospitalizados de su total era de 200 casos (93,5 %), además, registro que, de los 214 pacientes estudiados, 28 casos (13.08%) se dieron debido al uso de Clozapina. Además, demostró que los signos extrapiramidales fueron los RAMs que con más frecuencia se presentaron (48.60%), mientras que estreñimiento solo se presentó en 29 casos (13,60%). Concluyendo que la incidencia del estudio fue de 93 por cada 100,000 pacientes¹⁶.

MINSA¹⁷, tuvo como objetivo *“determinar los procesos de atención y manejo integral del usuario de Clozapina con refractariedad a esquizofrenia y otros cuadros psicóticos relacionados, con el uso de este, del Hospital Víctor Larco*

Herrera". Por lo cual realizaron y publicaron en el año 2023 un documento normativo con estándares y protocolos de la correcta utilización de la Clozapina. Presentaron resultados como que la sialorrea es uno de los síntomas adversos más frecuentes con el uso de la Clozapina con prevalencias que oscilan entre el 13% a 19% de los pacientes, siendo un síntoma subdiagnosticado, subtratado y que muchas veces se constituye la tercera causa más frecuente de discontinuación de tratamiento, además mencionan que el estreñimiento se puede presentar entre el 15% al 60% en estudios variados. Concluyendo en una guía actualizada para el correcto manejo de la terapéutica en base a la Clozapina¹⁷.

Palomino¹⁸ en su estudio tenía como 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 del 2023". Para ello diseñó un estudio de cohortes transversal, observacional, analítico y retrospectivo cuantitativo, cuya población consistió en todos los pacientes diagnosticados con esquizofrenia dando un total de 48 pacientes. Además, realizó una revisión exhaustiva de los registros médicos de los pacientes que cumplían con sus criterios de inclusión. El estudio dio como resultados 2 grupos divididos: 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 y un índice de masa corporal (IMC) de 24.65. El grupo no tratado con Clozapina tuvo una edad media de 34.04 años y un IMC de 24.13. 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). Dando como conclusión que existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de Clozapina y la dislipidemia en pacientes con esquizofrenia¹⁸.

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Esquizofrenia

Es un trastorno mental de carácter crónico, de gran severidad y de carácter discapacitante para la persona que lo padezca, con una prevalencia que se acerca al 1% a nivel mundial. Se reportan 1,5 casos por cada 10,000 personas y se inicia mayormente entre las edades de entre 18 y 25 años para los hombres y de entre 25 y 35 para las mujeres. Esta patología afecta distintos dominios de la psicofisiología de la persona, entre ellos se incluye su aspecto general, motricidad, afectividad, percepción sensorial, sus pensamientos, juicio e introspección¹⁹.

Es una alteración en la valoración de la realidad, caracterizada por la aparición de delirios, que pueden presentarse en conjunto de alucinaciones de alguna modalidad sensorial, normalmente de manera visual o auditiva. Puede ser consecuencia de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas (encefalitis viral, esclerosis múltiple). Además, puede ser causada por uso de sustancias químicas (fenciclidina, alcohol, anfetamina)²⁰.

Existen distintos criterios para poder diferenciar entre las distintas categorías de

trastornos psicóticos, los cuales pueden estar basados en la duración de los síntomas, la disfunción causada en el paciente, si existe abuso de sustancias, la presencia de cuadros depresivos y maníacos. A pesar de que los cuadros clínicos que se presentan resultan ser similares, no se sabe con certeza si se están involucrando mecanismos neurobiológicos distintos para cada situación²¹.

2.2.1.1 Características clínicas de la esquizofrenia

Los síntomas típicos pueden clasificarse en dos categorías:

- Síntomas positivos: Incluyen la presencia de distorsiones o exageraciones del pensamiento inferencial (ideas delirantes), de la percepción (alucinaciones), el lenguaje y la comunicación, y afectación del comportamiento. Asimismo, estos síntomas presentan dos dimensiones diferentes, las cuales pueden estar ligadas a mecanismos neurológicos subyacentes²².

Las ideas delirantes se pueden describir como creencias equivocadas que pueden implicar una errónea interpretación de las percepciones o las experiencias de la realidad. Las alucinaciones pueden presentarse con distintas características sensoriales (auditivas, visuales, olfativas, gustativas y táctiles), siendo las de tipo auditivas las más comunes en la esquizofrenia²³.

Se considera al pensamiento desorganizado como la característica de

mayor simplicidad más importante de la esquizofrenia. Se pueden observar diversos tipos de desorganización en los pacientes que sufren esta patología. El paciente puede alternar repetidamente entre un tema a otro (tangencialidad)²⁴.

- Síntomas negativos: Estos síntomas consisten en variadas restricciones del ámbito e intensidad en la expresión de emociones (aplanamiento afectivo), se ve una afectación en la fluidez y productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia). Asimismo, se puede presentar alteraciones en el aspecto físico del paciente tal como un desarreglo total en su peinado, vestimenta poco usual, además de mostrar un comportamiento sexual inapropiado, o una agitación impredecible e inmotivada²⁵.

2.2.1.2 Fisiopatología de la esquizofrenia

Los mecanismos neuroquímicos que ocasionan la esquizofrenia permanecen desconocidos en la actualidad. La explicación más aceptada por la comunidad científica es *La hipótesis Dopaminérgica*, sin embargo, esta sigue siendo insuficiente para explicar toda la patología y se han descrito otros hallazgos que implican otros sistemas de neurotransmisión²⁶.

Hipótesis Dopaminérgica

Explica que los síntomas se deben a una excesiva presencia de dopamina o a una aumentada sensibilidad a este neurotransmisor. Se planteó tras el descubrimiento de que los fármacos antipsicóticos más efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia son los antagonistas de los receptores de dopamina y que los agentes liberadores de dopamina pueden ocasionar síntomas psicóticos. Las más importantes vías dopaminérgicas cerebrales que se pueden describir son²⁷:

- **Mesolímbica:** Se proyecta desde la porción ventral del mesencéfalo hasta áreas específicas del sistema límbico (núcleo accumbens). Hipotéticamente el aumento de la actividad dopaminérgica de esta vía justificaría la presencia de los síntomas positivos en este trastorno. Asimismo, este circuito es fundamental para el control de las respuestas emocionales, la motivación, el placer y la recompensa, por lo tanto, las irregularidades a este nivel podrían explicar algunos de los síntomas negativos²⁸. Por otro lado, el aumento de la actividad de las neuronas ligadas a dopamina en esta vía podría constituir un rol en la actitud agresiva y hostil en la esquizofrenia, sobre todo si se relaciona con una irregular regulación serotoninérgica²⁸.

- **Mesocortical:** Se expresa desde el área tegmental ventral hasta la corteza prefrontal dorsolateral. Los haces conectados a la corteza del

mesencéfalo participan en la regulación de las emociones y las funciones afectivas, por lo que una carencia dopaminérgica en este sistema puede explicar algunos de los síntomas negativos y afectivos²⁹.

A su vez, las proyecciones a la corteza parietal posterior están implicadas en el control de las funciones cognitivas, por lo que algunos de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia pueden estar relacionados con déficits en el funcionamiento de la actividad dopaminérgica a este nivel²⁹.

- Nigroestriada: Empieza desde la sustancia negra del tronco del encéfalo hasta los ganglios basales o el cuerpo estriado. Esta vía está integrada en el sistema extrapiramidal y tiene un rol importante en la regulación de los movimientos motores. En la esquizofrenia sin tratamiento, esta vía puede estar relativamente conservada. Sin embargo, las sustancias que inhiben el receptor D2 de dopamina en esta vía provocan desordenes en la movilidad como la enfermedad de Parkinson (temblores, rigidez y acinesia/bradicinesia), acatisia y distonía³⁰.

Cuando hay demasiada dopamina en esta vía, se ocasionan movimientos hiperactivos como corea, mioclonías o discinesia. Un

caso posible es la discinesia tardía causada por antipsicóticos, que puede ocurrir debido al bloqueo a larga data de estos receptores en la vía de la sustancia negra estriado³⁰.

La revisión de la hipótesis sugiere que la esquizofrenia estaría relacionada a una desregulación de la transmisión dopaminérgica: por una parte, se produciría una hiperactividad dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, dando lugar a una sobreestimulación de los receptores D2, con la aparición de síntomas positivos³¹.

2.2.1.3 Tipos de esquizofrenia

Aunque es un término familiar en el habla cotidiana, quienes no están familiarizados con la psicopatía pueden no ser capaces de identificar las características que la definen. Diversas pautas sanitarias abordan las principales características de este trastorno. A continuación, se muestra la clasificación DSM-IV de los tipos de esquizofrenia existentes, una breve descripción de cada tipo, y algunas notas e información de interés³²:

- **Paranoia:** Delirios extensos y/o alucinaciones auditivas. Los síntomas restantes no son demasiados.
- **Catatonía:** bastantes síntomas negativos (posturales, negativos, mudos) u otros síntomas como la ecolalia o la ecopraxia.
- **Desorganizado:** predomina el repertorio conductual caótico y las emociones planas. No sabe cómo comportarse adecuadamente en el

mundo que lo rodea.

- Indiferenciado: Se utiliza para la esquizofrenia que no cae en ninguna de las tres categorías enumeradas anteriormente.
- Residual: síntomas leves o nulos de esquizofrenia descritos anteriormente³².

El DSM-5 excluye los subtipos de esquizofrenia del DSM-IV. Las razones son la escasa estabilidad diagnóstica, la escasa fiabilidad, la disminuida validez y utilidad clínica. Por otro lado, a excepción de los subtipos paranoico e indiferenciado, los subtipos restantes rara vez se utilizan en un gran número de los países del mundo. Desde que se introdujo el concepto de esquizofrenia hace más de cien años, se ha reconocido claramente su heterogeneidad. Para abordar esta cuestión se han descrito varios subtipos: paranoico, catatónico, Hebe frénico (o desorganizado) y no diferenciado. Durante el desarrollo del DSM-IV, se descubrió que estos subtipos tenían baja confiabilidad, baja estabilidad en el tiempo y escaso valor predictivo. Sin embargo, se decidió conservarlos teniendo en cuenta la tradición clínica³³.

2.2.1.4 Criterios diagnósticos:

El DSM-5 presenta una guía para diagnosticar la esquizofrenia al describir los síntomas clave:

- La aparición de mínimo dos de los siguientes cinco factores, cada

uno de ellos persistentes durante un período de tiempo con importancia clínica por 1 mes, y al menos uno de los cuales es el ítem 1, 2, o 3: 1) delirios, 2) alucinaciones, 3) habla desorganizada, 4) comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico, y 5) síntomas negativos³⁴.

- Por un período de tiempo con gran importancia clínica posterior a la aparición del trastorno, el nivel de funcionamiento en una o más áreas centrales es significativamente menor que el nivel alcanzado antes de la aparición del trastorno; Si la enfermedad comienza en la niñez o la adolescencia, no se alcanzarán los niveles esperados de funcionamiento personal, académico u ocupacional³⁴.
- Síntomas persistentes del trastorno que duren al menos 6 meses, incluidos síntomas que duren al menos 1 mes; La fase activa suele ir precedida por síntomas prodrómicos, que pueden ir seguidos de síntomas residuales caracterizados por formas leves o subliminales de alucinaciones o delirios³⁴.
- Se excluyeron la esquizofrenia y el trastorno depresivo o el trastorno bipolar con características psicóticas debido a la ausencia de episodios depresivos, maníacos o mixtos graves concurrentes con síntomas de la fase activa de agitación o cualquier episodio del estado de ánimo que se produzca durante los síntomas de la fase activa. Duración total de la enfermedad activa y residual³⁵.

- Las alteraciones no son explicadas por los efectos fisiológicos del consumo de alguna sustancia u otra afección médica³⁵.
- Si hay historia de trastorno del espectro autista o desorden de comunicación durante la niñez, se realiza un diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo si hay delirios o alucinaciones importantes durante al menos 1 mes junto con otros síntomas necesarios o esquizofrenia³⁵.
- Además de los dominios de los síntomas identificados en los primeros criterios de diagnóstico, la evaluación de los dominios de los síntomas cognitivos, depresivos y maníacos es importante para distinguir la esquizofrenia de otros trastornos distímicos³⁵.

2.2.1.5 Regímenes terapéuticos

Existen distintos tipos de objetivos cuando se trata un trastorno mental como la esquizofrenia:

- Terapia farmacológica: al inicio la terapia consta de 3 a 6 meses como un estimado. (posteriormente se inicia una fase de mantenimiento)
 - Sulpirida 200mg: administrar con $\frac{1}{2}$ tableta tres veces al día, gradualmente pasar a 1 tableta. Vigilar la evolución de síntomas, presenta pocos efectos secundarios y no graves, tiene adecuada tolerancia en menores y adultos. Se encuentra contraindicado su uso concomitante con levodopa³⁶.

- Haloperidol 10mg: se inicia ½ tab. en las noches para infantes y adultos mayores. Para adolescentes y adultos administrar con ½ tab cada 8 horas. Realizar seguimiento de la sintomatología³⁶.
- Risperidona 2mg: Se trata de un fármaco no típico que se utiliza como 2da opción cuando efectividad al tratamiento es inadecuada ya que presenta graves reacciones adversas. Administrar con ½ tab en la noche y aumentar gradualmente hasta 4mg por día en dosis fraccionada de 12 horas³⁶.
- El fármaco que elegir se determina de acuerdo con los criterios siguientes:
 - Perfil de acción clínica
 - Gravedad de reacciones adversas
 - Antecedentes del paciente
 - Respuesta subjetiva al inicio de la terapia farmacológica.

La dosis de inicio debe ser baja y adecuarse en función de la respuesta clínica dentro del rango terapéutico. Nos esforzaremos por continuar constantemente el tratamiento que ha comenzado en los centros médicos³⁶

- Terapia con Clozapina: Es el fármaco de preferencia en casos de resistencia a fármacos psicotrópicos. Presenta efectos beneficiosos sobre los síntomas tanto positivos como negativos. El riesgo de

agranulocitosis requiere un seguimiento hematológico periódico y continuo. Su uso estará sujeto a los procedimientos adecuados³⁶.

2.2.2 Clozapina

2.2.2.1 Características de la Clozapina

El propósito de las drogas psicotrópicas es normalizar los cambios en la transmisión química entre las células nerviosas causados por trastornos psiquiátricos. Esta transferencia química consiste en la liberación de neurotransmisores a sus respectivos destinatarios, denominados mediante simbología (D de dopamina, 5HT de serotonina, etc.) y una numeración si está presente. el mismo neurotransmisor³⁷.

Los efectos de los fármacos antipsicóticos están ligados a la compatibilidad con distintos tipos de receptores neuronales. Los antipsicóticos que son de la primera generación, como el haloperidol, tienen la mayor afinidad por los receptores de dopamina de tipo D2/D132. Sin embargo, la Clozapina comparte similitudes con varios receptores, entre ellos los receptores de dopamina, el cual posee un rol importante en la esquizofrenia. Por lo tanto, las propiedades bioquímicas se denominan atípicas por lo que se considera un antipsicótico de segunda generación³⁷

2.2.2.2 Mecanismo de acción de la Clozapina

La Clozapina es un antipsicótico derivado de las di benzodiazepinas. Es débilmente anti dopaminérgico (inhiben los receptores D1 y D2) y

promueven ligeramente la creación de prolactina. Es un bloqueador antiemético, anticolinérgico, sedante y alfa. Además, tiene actividad débil de bloqueo ganglionar, antihistamínico y anti-serotonina. 5HT_{2A}³⁸.

2.2.2.3 Indicaciones de la Clozapina

2.2.2.3.1 Trastornos psicóticos:

Este medicamento antipsicótico se usa en la terapia de los síntomas de la esquizofrenia. El uso de los antipsicóticos se considera de lo más fundamental en el control de los episodios de esquizofrenia y son efectivos en todas las enfermedades y subtipos de pacientes³⁹.

En investigaciones controladas, la Clozapina tuvo similar eficacia o mejor que los antipsicóticos comunes, ya que mejora los síntomas de la esquizofrenia tanto positivos (síntomas de desarrollo como alucinaciones, confusión conceptual e incredulidad) como negativos (retramiento emocional, retraso motor, embotamiento emocional, desorientación)⁴⁰.

Se recomienda un tratamiento adecuado con dos antipsicóticos diferentes pertenecientes a al menos dos clases distintas antes de considerar a un paciente como candidato para la terapia con Clozapina⁴¹.

2.2.2.3.2 Esquizofrenia

Es utilizado para contrarrestar la sintomatología del trastorno esquizofrénico que no responden bien a los medicamentos antipsicóticos⁴².

La evidencia de enfermos que fueron tratados con Clozapina muestra mejoras clínicas y significativas en la calidad de vida y la adaptación social, incluido el transporte, las relaciones interpersonales y la conservación del trabajo, que en aquellos esquizofrénicos que tiene resistencia a la administración de antipsicóticos⁴².

2.2.2.3.3 Síndrome parkinsoniano

La Clozapina se ha utilizado para tratar la psicosis dopaminérgica asociada con la terapia anti parkinsoniana, pero las reacciones secundarias como el efecto sedante, estado de confusión y el empeoramiento de los síntomas del parkinsonismo pueden alterar la eficacia de la terapia con Clozapina en estos pacientes⁴³.

En una investigación controlada con una limitada cantidad de pacientes que tomaron Clozapina a una dosis de 250 mg diarios, la aparición repentina de síntomas parkinsonianos y el

desarrollo de delirio ocurrieron con frecuencia a pesar del uso de fármacos antiparkinsonianos⁴⁴.

A pesar de sus efectos secundarios negativos, su eficacia ha llevado a su uso en el régimen terapéutico del trastorno esquizofrénico resistente al tratamiento, la fase maníaca del trastorno bipolar, el trastorno depresivo con características de psicosis y la psicosis de la enfermedad de Parkinson⁴⁵.

2.2.2.4 Reacciones adversas:

Los efectos no deseados de la Clozapina son comunes y son reversibles en algunos casos y severos en otros. La mayoría de los efectos secundarios son efectos farmacológicos a largo plazo que afectan al SNC y SNA. Ocurrieron algunos casos de agranulocitosis en el 1% de los pacientes, la mayor parte de estas situaciones (aproximadamente el 80%) ocurrieron dentro de los 4 meses iniciales de la administración⁴⁶.

2.2.2.5 Efectos No hematológicos

Otros efectos colaterales que se han descrito con mayor frecuencia (>25%) es la somnolencia y salivación excesiva. También se ha evidenciado que al cambiar la dosis se puede presentar efectos cardiacos (taquicardia, hipotensión ortostática), estreñimiento y mareos⁴⁷.

Además, se menciona algunos efectos adversos que aparecieron en menor frecuencia, entre el 1-9%, tales como síntomas neurológicos (cefalea, convulsiones, tremor, rigidez muscular, síndrome neuroléptico maligno),

síntomas urinarios (enuresis, retención urinaria) y síntomas hematológicos (leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia y/o leucocitosis)⁴⁷.

2.2.2.6 Efectos hematológicos

La reacción adversa de mayor gravedad es la agranulocitosis, la cual es una disminución del número de neutrófilos. Esta disminución puede conducir a una depresión en el sistema inmunológico, que se puede considerar un punto riesgoso (<1500 neutrófilos/mm³)⁴⁸.

La aparición de la granulocitosis se da entre las 4 y 18 semanas de administración de Clozapina. El recuento de glóbulos blancos debe controlarse semanalmente durante los primeros seis meses y cada dos semanas a partir de entonces⁴⁹.

2.3 Formulación de Hipótesis

No aplica la formulación de hipótesis en la presente investigación por tener un nivel descriptivo.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Método de investigación

Se refiere a los conjuntos estructurados y sistémicos de procesos lógicos que fueron utilizados en este estudio, por lo tanto, fue de método deductivo ya que a que se recolectó la información necesaria de la población y se realizaran conclusiones según los datos estadísticos⁵⁰.

3.2 Enfoque de la investigación

Este estudio fue de enfoque cuantitativo, debido a que se recogen y analizan datos cuantitativos y sus propiedades cuantitativas⁵¹.

3.3 Tipo de investigación

El tipo de investigación del presente trabajo fue de tipo básica, ya que buscamos ampliar los conocimientos existentes que hay sobre las reacciones adversas medicamentosas ocasionadas por el uso de Clozapina⁵².

3.4 Diseño de la investigación

Es un estudio de diseño no experimental. Se considera no experimental porque no se manipuló ninguna variable y se observó el comportamiento de esta tal como se muestra en la realidad⁵³.

3.4.1 Corte

El presente estudio fue de corte transversal ya que vamos a utilizar las mismas variables durante un único periodo de tiempo aplicadas en la misma población

existente⁵³.

3.4.2 Nivel o alcance

Este trabajo de investigación fue de nivel descriptivo ya que recolectamos datos y características de una población sin intervenir en esta, y describimos los resultados obtenidos⁵³

3.5 Población, muestra y muestreo

3.5.1 Población de estudio

Estuvo constituido por los (65) pacientes internados por adolecer de esquizofrenia crónica en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera, durante el periodo desde enero a noviembre 2022, que presentaron RAMs.

3.5.2 Muestra

La muestra se considera de tipo no estratificado ya que no se divide la población en grupos según características, sino que se utiliza a la población completa.

3.5.3 Muestreo

El muestreo es de tipo censal, ya que nuestra población es limitada por lo que se optó por tomar al 100% de la población para el estudio.

3.5.4 Criterios de inclusión:

- Pacientes esquizofrénicos hospitalizados en el año 2022
- Paciente mayor de 18 años.

- Paciente que haya tomado Clozapina como tratamiento entre otros.

3.5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos de esquizofrenia tratados de manera ambulatoria
- Pacientes internados por adolecer de enfermedad distinta a Esquizofrenia crónica

3.6 Variables y operacionalización

3.6.1 Variable Principal

Incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina

3.7.1 Operacionalización de las variables

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Dimensiones | Indicadores | Escala de medición | Escala valorativa |
|--|---|--|---|--|--------------------|----------------------------|
| VU: Reacciones adversas no hematológicas por uso de clozapina | Es una reacción dañina y no deseada que aparece posterior a la administración de un fármaco en dosis terapéuticas, que no requiere análisis sanguíneo para evidenciarlo ⁵⁴ . | Para determinar la incidencia de RAMs no hematológicos, se considerará la Ficha de Observación | Reacción Anticolinérgica | -Sialorrea frecuente | Nominal | 0=No 1=Si |
| | | | Reacción Gastrointestinal | -Estreñimiento | | |
| | | | Reacción en el sistema nervioso central | -Somnolencia | | |
| Variable Interviniente: Sexo del paciente | Características biológicas y físicas que definen a una persona como masculina o femenina ⁵⁴ . | Se considera el sexo asignado según los datos de la Ficha de Observación. | Sexo | -Femenino -Masculino | Nominal | 0=Femenino 1=Masculino |
| Variable Interviniente: Grupo etario del paciente | Clasificación de personas en categorías según su edad ⁵⁴ . | Se considera el rango de edad según el número de años del paciente que muestre la Ficha de Observación | Rangos de edad | -Adulto (18-60) -Adulto mayor (>60) | Nominal | 1=Adulto 2=Adulto mayor |

3.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.8.1. Técnica

Luego de haberse evaluado los datos que se tuvieron al alcance y su relevancia con respecto al objetivo de investigación, se determinó que la más adecuada a emplearse fue el Análisis Documental del ASIS – 2022 – Hospital Nacional Víctor Larco Herrera (HNVLH), debido a que, en el contexto de la recolección de datos, está consiste simplemente en observar los datos registrados de los pacientes comprometidos en dicho periodo.

3.8.2. Descripción de instrumentos

En la aplicación de la técnica se recurrió a la elaboración de una ficha de recolección de datos, instrumento metodológico crucial en la investigación científica, diseñadas para la recolección sistemática de datos observacionales. Esta ficha permitió documentar de manera estructurada las interacciones, comportamientos y eventos relevantes para las variables de estudio, diseñada en base a cinco (5) preguntas y otros datos de los pacientes.

3.8.3. Validación

El instrumento que se empleó fue fichas de observación de recolección de datos, estas fueron viables debido a su sencillez y económicas para la aplicación del investigador y eficaces en proveer la información necesaria para la investigación.

3.8.4. Confiabilidad

La ficha de recolección de datos, al no ser un instrumento que mida un concepto

definido, no requiere de validación ni de realizarse una formulación de confiabilidad⁵⁵.

3.9 Plan de procesamiento y análisis de datos

La información contenida en el instrumento de recolección será codificada y trasladada al programa IBM SPSS Statistics versión 25.0 para el correspondiente análisis estadístico. Como la presente investigación es de nivel descriptivo, para la consecución de los objetivos se construirán con ayuda del SPSS tablas de frecuencia, los cuales fueron ilustrados mediante frecuencias, diagramas de barras y circulares.

3.10 Aspectos éticos

Este trabajo de investigación debido a significativas limitaciones de acceso y permiso, se realizó sobre la información proporcionada por el documento denominado ASIS 2022-HNVLH-MINSA, autorizado mediante RD No. 169-2023-DG-HNVLH/MINSA del 31OCT 2023, sobre los pacientes internados con diagnóstico de Esquizofrenia crónica y que recibieron Clozapina como tratamiento principal; así mismo, debido a buenas relaciones entre la universidad y el HNVLH, mediante carta dirigida a su Directorio se remitió un ejemplar del Trabajo de investigación para conocimiento de su comunidad científica. La principal base ética que se tuvo en cuenta durante la realización de este trabajo fue mantener en completo anonimato los datos personales de cada paciente que se estudió, con el fin de mantener su autonomía como persona con un padecimiento mental tan severo como la esquizofrenia⁵⁶.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

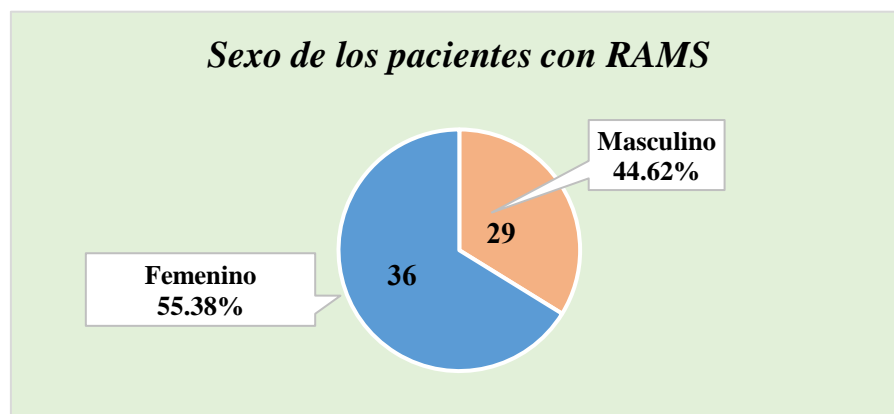
4.1 Presentación de resultados

Tabla No. 1: Distribución de los sexos de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs

Sexo de los pacientes con RAMS

| Sexo | Pacientes | Porcentaje (%) |
|--------------|-----------|----------------|
| Femenino | 36 | 55.38% |
| Masculino | 29 | 44.62% |
| TOTAL | 65 | 100.0% |

Gráfico No. 1: Representación de la distribución de los sexos de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs



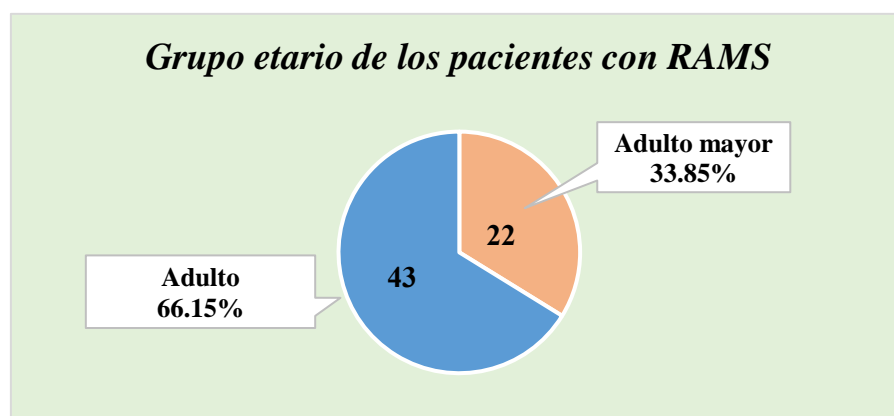
Interpretación: De la Tabla No. 1 y Gráfico No. 1 se estableció que los pacientes esquizofrénicos tipo crónicos internados en el HVLH que sufrieron RAMs, el 55.38% (36) pertenecieron sexo femenino superando al masculino que era 44.62% (29).

Tabla No. 2: Distribución de los grupos etarios de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs

Grupo etario de los pacientes con RAMS

| Grupo etario | Pacientes | Porcentaje (%) |
|------------------------|-----------|----------------|
| Adulto (18-60años) | 43 | 66.15% |
| Adulto mayor (>60años) | 22 | 33.85% |
| TOTAL | 65 | 100.0% |

Gráfico No. 2: Representación de la distribución de los grupos etarios de los pacientes hospitalizados por Esquizofrenia tipo crónica que presentaron RAMs



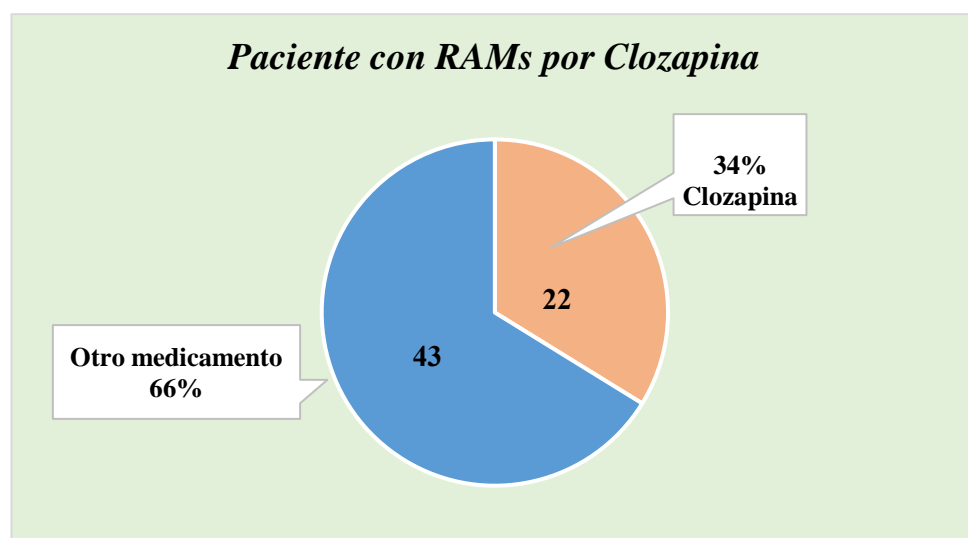
Interpretación: De la Tabla No. 2 y Gráfico No. 2 se estableció que los pacientes esquizofrénicos tipo crónicos internados en el HVLH que sufrieron RAMs, el 66.15% (43) pertenecieron al grupo etario Adulto superando al grupo etario Adulto mayor que era 33.85% (22).

Tabla No. 3: Distribución de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina

Paciente con RAMs por Clozapina

| RAMs por Clozapina | Pacientes | Porcentaje (%) |
|--------------------|-----------|----------------|
| Si | 22 | 33.80% |
| No | 43 | 66.20% |
| TOTAL | 65 | 100.0% |

Gráfico No. 3: Representación de la distribución de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina



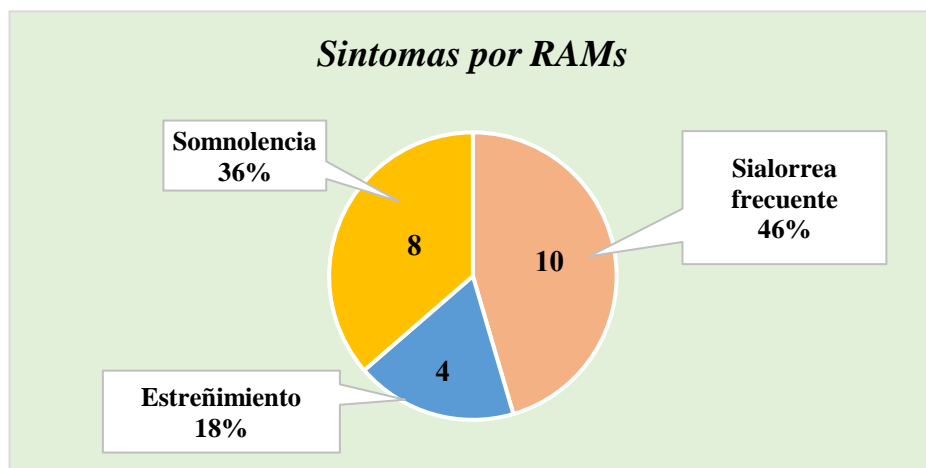
Interpretación: De los 65 pacientes con RAMs que sucedieron en el año 2022, se registró que 22 casos (33.80%) del total fueron ocasionado por el uso de Clozapina.

Tabla No. 4: Distribución de la frecuencia de Síntomas por RAMs por uso de Clozapina que se presentaron en los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica.

Síntomas por RAMs por uso de Clozapina

| <i>Síntoma</i> | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| <i>Sialorrea frecuente</i> | 10 | 45.45% |
| <i>Estreñimiento</i> | 4 | 18.18% |
| <i>Somnolencia</i> | 8 | 36.36% |
| TOTAL | 22 | 100% |

Gráfico No. 4: Representación de la distribución de la frecuencia de Síntomas por RAMs por uso de Clozapina que se presentaron en los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica.



Interpretación: De los 22 RAMs que sucedieron en el año 2022 por uso de Clozapina, destaca que el síntoma anticolinérgico Sialorrea frecuente fue el más presentado en un 46% (10), el

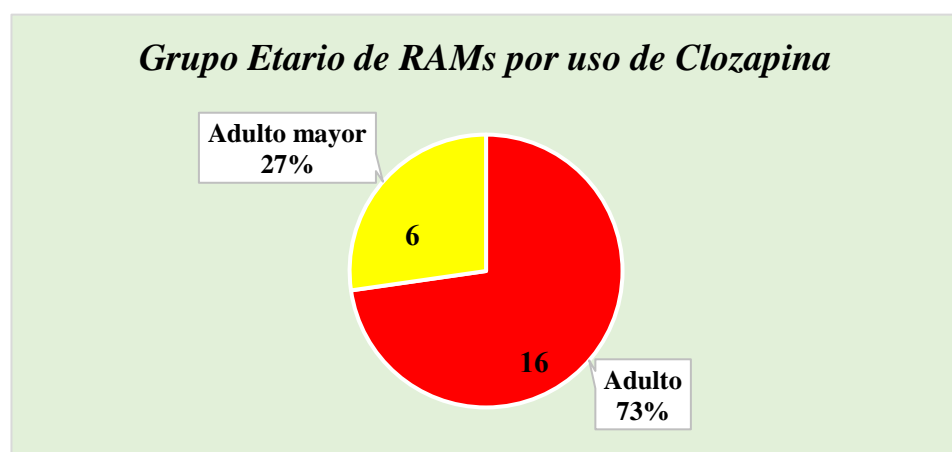
síntoma del sistema nervioso central Somnolencia se presentó en un 36% (8), mientras que el menos presentado fue el síntoma gastrointestinal Estreñimiento en un 18% (4).

Tabla No. 5: Distribución de la frecuencia por Grupo Etario de RAMs por uso de Clozapina de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica.

Grupo Etario de RAMs

| <i>Grupo etario</i> | Clozapina | Otros | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|--------------|-----------------------|
| <i>Adulto</i> | 16 | 27 | 72.73% |
| <i>Adulto mayor</i> | 6 | 16 | 27.27% |
| TOTAL | 22 | 43 | 100.0% |

Gráfico No. 5: Representación de la distribución de la frecuencia por Grupo Etario de RAMs por uso de Clozapina de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica.



Interpretación: De la tabla y gráfico que antecede se desprende que el Grupo Etario Adulto (180-59 años) tuvo un 72.73% (16 casos), superando al grupo minoritario de Adulto Mayor

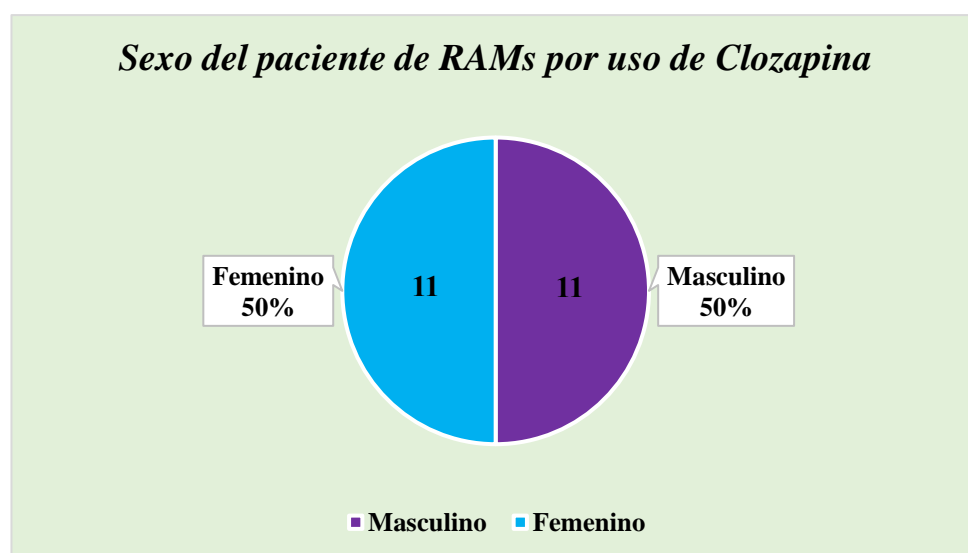
(60 + años) que cuenta con 27.27% (6 casos) del total de 22 casos. Además, el resultado de la prueba exacta de Fisher fue de 0.58, lo que es un resultado no significativo, ya que $p < 0.05$.

Tabla No. 6: Distribución de la frecuencia del sexo de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica, que sufrieron RAMs por uso de Clozapina.

Sexo del paciente de RAMs

| Sexo | Clozapina | Otros | Porcentaje (%) |
|--------------|-----------|-----------|----------------|
| Masculino | 11 | 18 | 50.0% |
| Femenino | 11 | 25 | 50.0% |
| TOTAL | 22 | 43 | 100.0% |

Gráfico No. 6: Representación de la distribución del sexo de los pacientes hospitalizados por esquizofrenia de tipo crónica, que sufrieron RAMs por Clozapina.



Interpretación: El sexo femenino quedó igualado en incidencia de RAMs por uso de Clozapina con sexo masculino, ambos con un 50% (11 casos). Además, el resultado de la prueba exacta de Fisher fue de 0.60, lo que es un resultado no significativo, ya que $p < 0.05$.

4.2 Discusión

En este presente estudio básico, de diseño Observacional, no experimental de corte Transversal sobre la Incidencia de Reacciones Adversas No Hematológicas por uso de Clozapina en pacientes hospitalizados por Esquizofrenia Crónica en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera (HVLH) - Lima, en el año 2022, se registraron 22 casos de pacientes que presentaron RAMs por uso de Clozapina, lo que representa un 33.8% del total de Reacciones Adversas a Medicamentos en la población delimitada de 65 pacientes (Tabla 3).

Este resultado se encuentra dentro del rango de incidencia de estudios internacionales en pacientes hospitalizados, como en el estudio de Rojas¹¹ donde tuvo un registro de RAMs relativamente cercana a la de nuestro estudio con 74 RAMs, sin embargo, los RAMs directamente relacionados al uso de Clozapina representaron solo 14.86% del total (11 casos). Además, en el estudio de Cuba¹⁶, que contó con una población de 214 pacientes que presentaron RAMs, registró 28 casos (13.10%) de RAMs directamente causados por el uso de Clozapina, mostrando un porcentaje similar de incidencia presentado en nuestro estudio.

Asimismo, Palmer¹⁵, contó con una población total de 69 pacientes con tratamiento con Clozapina, de los cuales 18 pacientes (26.1%) reportaron presentar estreñimiento, no obstante, sólo 30 pacientes del total realizaron la prueba de motilidad intestinal, dando como resultando en 21 pacientes (73.30%) con RAMs confirmados por uso de Clozapina. Sin embargo, nuestros resultados se contrastan con el estudio de Van der Horst¹² donde, en un periodo de tiempo más prolongado que el de nuestro estudio, presentó una población de 698 pacientes, de los cuales 78.40% (526 casos) registraron RAMs por uso exclusivo de

Clozapina. Esto significaría que la tendencia que presenta la frecuencia de presentación de RAMs por uso de clozapina en la población es de subir según su población.

Dentro de nuestro estudio el género más frecuentemente afectado de los 65 pacientes estudiados fue representando por el género femenino con un 55.40% (36 pacientes) de los casos del total, mientras que el género masculino constituyó el 44.60% (29 pacientes) (Tabla 1). Además, este hecho también se registró en el estudio de Rojas¹¹ donde contó con una población total de 52 pacientes, de la cual el género femenino estuvo formado por 28 pacientes (54%) siendo ligeramente superior al género masculino, el cual fue de 24 pacientes (46%) del total.

Esto podría demostrar que no hay una variación importante en cómo se ve afectada la incidencia de presentación de RAMs por Clozapina en relación con el género del paciente. No obstante, esto se podría contradecir con el estudio de Palmer¹⁵, el cual consistió en una población de 69 participantes que presentaron RAMs por uso de Clozapina, de los cuales hubo mayoría de pacientes masculinos con 57 pacientes (82.61%), mientras que las pacientes femeninas fueron 12 (17.39%). Estos resultados son similares con la investigación de Cubas¹⁶ que contó con una población total de 214 pacientes registrando una superioridad importante en la frecuencia de afectación del género masculino ya que este fue de 133 pacientes (62.10%) en comparación de los 81 pacientes (37.90%) del género femenino, sin embargo, este estudio no especifica que porcentaje de estos pacientes que presentaron RAMs fueron directamente afectados por el uso de Clozapina por lo que no se puede hacer una comparación directa con nuestro estudio.

También registramos que de los 22 RAMs presentados por uso de Clozapina, determinamos que el género femenino y masculinos se vieron igualados en número de casos, ambos presentando 11 pacientes (50%) (Tabla 6), mostrando que ambos géneros se ven afectados de manera similar, no obstante, en el estudio de Van der Horst¹² que contó con una población de 698 pacientes, se observa que la mayoría de pacientes fue de género masculino con 68.5% (478 pacientes), en comparación del género femenino con 31.5% (220 pacientes). Esto demostraría que la población masculina se vería más frecuentemente afectada por la aparición de RAMs por uso de Clozapina.

En nuestra población estudiada registramos un total de 22 pacientes que presentaron RAMs por uso de clozapina (Tabla 2), en los cuales se desprendió que el Grupo Etario Adulto (30-60 años) tuvo un 72.73% (16 casos), mostrando que la mayoría de los pacientes que presentaron RAMs por uso de Clozapina en nuestro estudio está representada entre las edades de 18-59 años (72.73%), mientras que Grupo Adulto Mayor solo tuvo 27.27% (6 casos). (Tabla 5), como se puede observar en el estudio de Van der Horst¹² que, de los 698 pacientes del total de su población, la edad promedio de los pacientes con RAMs por Clozapina fue 43 años que los colocaría en el Grupo Etario de Adulto. Además, en la investigación de Rojas¹¹, del total de 52 pacientes del estudio, el grupo mayoritario fue constituido por los Adultos (30-59 años) con 28 pacientes (54%), sin embargo, este resultado no se puede comparar directamente con nuestro estudio ya que no se especifica que porcentaje de estos pacientes fueron afectados exclusivamente por Clozapina. No obstante,

estos datos pueden significar que los grupos etarios definidos a partir de los 30 años son los que más se ven afectados por RAMs por uso de Clozapina.

En nuestros resultados, registramos que del total de 22 pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina, el 46% (10 pacientes) presentaron Sialorrea frecuente (Tabla 4), volviéndolo el síntoma más frecuente presentando en nuestra población, estos valores son similares a los presentados por Van der Horst¹² que con una población de 698 pacientes con RAMs por Clozapina, el síntoma más reportado fue Sialorrea con 74.60% (520 pacientes), mostrando que aunque la población aumente, la incidencia de sialorrea crece exponencialmente a medida que mayor sea el estudio. Asimismo, tenemos los resultados de Rojas¹¹ que en los 11 RAMs por uso de Clozapina que reportó, la sialorrea se encuentra en 4 oportunidades (36.36%) de total, evidenciando una mayor frecuencia de presencia de Sialorrea.

El síntoma de Estreñimiento resultó ser el de menor frecuencia ya que solo se reportó en 4 pacientes (18.18%) de los 22 pacientes totales (Tabla 4), mientras que en el estudio de Van der Horst¹² con una población de 698 pacientes con RAMs por Clozapina, el 46.8% de pacientes (326) reportaron la presencia de Estreñimiento, mostrando ser uno de los síntomas más frecuentes de dicho estudio. Otro ejemplo de estos resultados lo podemos ver en el estudio de Palmer¹⁵, que contó con una población total de 69 pacientes de los cuales 18 pacientes (26.10%) reportaron presentar Estreñimiento y 21 pacientes (30.43%) resultaron positivos para la prueba de hipomotilidad intestinal.

Por último, el síntoma de Somnolencia se presentó en un 36.36% (8 casos) del total de casos (Tabla 4), volviéndose el segundo síntoma con más frecuencia de nuestro estudio, este valor es sustentado con el estudio de Van der Horst¹² con una población de 698 pacientes con RAMs por Clozapina, el 65.9% de pacientes (459) reportaron la presencia de Somnolencia, resultando en el tercer síntoma que con más frecuencia se presentó en su estudio. Este resultado se contrasta con el de Rojas¹¹ que de los 9 casos de Somnolencia que presentó en su estudio, ninguno de estos se relacionó directamente al uso de Clozapina.

Para concluir, se puede inferir que la incidencia de RAMs por uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos crónicos de nuestro estudio tuvo varias similitudes a los resultados expuestos en estudios previamente planteados, además que con una población más amplia de la estudiada se observaría que los resultados tienden a seguir dando resultados similares.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. De los 65 pacientes esquizofrénicos tipo crónica internados en el HNVLH que presentaron RAMs, el 33.8% (22 casos) lo presentaron debido al uso de Clozapina.
2. De los 65 pacientes esquizofrénicos tipo crónica internados en el HNVLH que presentaron RAMs, el género femenino es mayoría con 55.6% (36 pacientes), en cambio el género masculino fue 44.6% (29 pacientes)
3. De los 65 pacientes esquizofrénicos tipo crónica internados en el HNVLH que presentaron RAMs, la gran mayoría eran del grupo etario Adulto (66.1%) con 43 pacientes, seguidos de Adulto mayor (33.8%) con 22 pacientes.
4. De los 22 RAMs por uso de Clozapina que sucedieron en el año 2022, el síntoma anticolinérgico más frecuente que se registro fue la sialorrea frecuente, el cual ocurrió en 10 pacientes de los 22 en total (45.45%).
5. De los 22 RAMs que sucedieron en el año 2022 por uso de Clozapina, el síntoma del sistema nervioso central más frecuente en ocurrir fue la somnolencia, este se registró en 8 pacientes de los 22 en total (36.36%).
6. De los 22 RAMs que sucedieron en el año 2022 por uso de Clozapina, el síntoma gastrointestinal que se presentó en mayor frecuencia fue el estreñimiento, ya que apareció en 4 pacientes de los 22 en total (18.18%).

5.2 Recomendaciones

1. Resulta necesario difundir en el personal de la salud las sintomatologías clínicas de las reacciones adversas que se presenta por uso de Clozapina, para una adecuada identificación de estas.
2. Preciso la pertinencia de hacer extensivo del personal de salud la propagación de la Guía Técnica de Uso de la Clozapina, procedimientos que permitan la adecuada prescripción y suministro de la Clozapina, para lo cual se deberá realizar una difusión a nivel nacional.
3. Se sugiere intensificar los estudios de Farmacovigilancia con los medicamentos estratégicos y con los recientemente incorporados que se suministren juntamente con la Clozapina, que se utilicen para el tratamiento de la salud mental.
4. Se precisa intensificar los procedimientos de farmacovigilancias en aquellos pacientes que cumplen con las características mostradas en los resultados, al ser estos pacientes con más posibilidades de verse afectado por los RAMs por Clozapina.
5. Resulta necesario la capacitación constante y oportuna del personal de la salud comprometido, para una adecuada formulación y confección de los reportes según ficha de Notificación, a fin de evitar trastornos de diversas índoles.
6. Se sugiere implementar estudios a prospectivos para poder continuar con el estudio de la incidencia de reacciones adversas no hematológicas causadas por la Clozapina en el nosocomio HVLH y así permitir identificar relaciones de causalidad en posibles estudios futuros.

REFERENCIAS

1. Maza J, Aguilar L, Mendoza J. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Rev. sanid. mil.* [Internet]. 2018 [citado el 7 de Marzo del 2024]; 72(1):47-53. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047
2. Casas P, Ortiz P, Penny E. Estrategias para optimizar el manejo farmacológico en el adulto mayor. *Rev. Perú. Med. exp. salud publica* [Internet]. 2016 [citado el 9 de marzo del 2024]; 33(2):335-341. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000200020
3. Machado, J. & Morales, C. Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al sistema de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Rev. Instituto Nacional de Salud.* 2013; 33(3): 1-32.
4. Velazco Y, Quintana I, Fernández M, y col. Esquizofrenia paranoide. Un acercamiento a su estudio a propósito de un caso. *Rev. Med. Electrón.* [Internet]. 2018 [citado el 7 de marzo del 2024];40(4):1163-1171. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400022
5. Myles, N. y col. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand.* (Internet). 2018. (Citado 26 de octubre del 2024). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786829/>
6. De Leon, J. y col. Guía internacional para una dosificación más segura de la clozapina en adultos mediante el uso de 6 titulaciones personalizadas de dosis basados en la etnicidad, la proteína C reactiva y los niveles de clozapina. *Psiquiatría Biológica.* (Internet) 2023. (Citado

- 26 de octubre del 2024). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-guia-internacional-una-dosificacion-mas-S1134593423000246>
7. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 (Citado el 12 de marzo del 204);73(3):199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842482/>
 8. Luque, C. Agranulocitosis inducida por clozapine. *Horiz. Med.* (Internet). 2020. (Citado 26 de octubre del 2024). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000100069
 9. Inchauspe J, Valverde M. Creer en la Clozapina: fe y evidencias. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* [Internet]. 2018 (Citado el 15 de marzo del 2024); 38(133): 239-262. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-57352018000100239
 10. Phang C. Reforma del sector salud y la política farmacéutica en Perú. *Cadernos de Saúde Pública.* (Internet). 2002. (Citado el 08 de marzo del 2024). Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/csp/2002.v18n4/1121-1138/es/>
 11. Rojas, E. Aguilar, I. Sánchez, K, y col. Análisis de reacciones adversas a medicamentos por fármacos antipsicóticos en un instituto de salud mexicano. *Rev. Fac. Med. Hum* (Internet) 2024 (Citado el 16 de marzo del 2024);24(1):42-50. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v24n1/2308-0531-rfmh-24-01-42.pdf>
 12. Van der Horst M, Meijer Y, de Boer N, y col, et al. Comprehensive dissection of prevalence rates, sex differences, and blood level-dependencies of clozapine-associated adverse drug reactions. *Psychiatry Research* 330. (Internet) 2023 (Citado el 16 de marzo del 2024);115539. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178123004894>

13. FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. U.S FOOD & DRUG. Estados Unidos. (Internet) 2020. (Citado el 16 de marzo del 2024) Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-strengthens-warning-untreated-constipation-caused-schizophrenia-medicine-clozapine-clozaril-can>
14. Zhang X, Xu, Y. Estreñimiento inducido por antipsicóticos: una revisión de la patogénesis, el diagnóstico clínico y el tratamiento. (Internet) 2021. (Citado el 16 de marzo del 2024) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34427901/>
15. Palmer S, Inns S, Ellis P. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. Schizophrenia Research. (Internet) 2020. (Citado el 16 de marzo del 2024); 220:179-186. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996420301389?via%3Dihub>
16. Cubas, G. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes psiquiátricos hospitalizados en el Instituto de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi. Tesis para optar el título de Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. UPNW. (2022) (Citado el 16 de marzo del 2024) Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/9192/T061_08535216_S.pdf?sequence=11&isAllowed=y
17. *DOCUMENTO NORMATIVO: guía TÉCNICA PARA USO DE CLOZAPINA (CLZ)*. Minsa. Lima, Perú. 2023 [Citado el 29 de septiembre del 2022] Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5137365/R.D%20143-23_compressed.pdf
18. Palomino J. Asociación entre la administración de Clozapina y dislipidemia en pacientes con esquizofrenia del centro de salud mental comunitario Quillabamba mayo 2023. Tesis para para optar al Título Profesional de Médico – Cirujano. Cusco, Perú. Universidad Andina de Cusco.

2023. (Citado el 16 de marzo del 2024) Disponible en: <https://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/5997>
19. Torales J, De Doménico E, Duarte E. Esquizofrenia y alteraciones de la percepción visual. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* [Internet]. 2020, [Citado el 16 de marzo del 2024]; 7(2): 96-104. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000200096
20. Ávila H, Sandoval H, Pérez I. Sistemas de neurotransmisión, alteraciones neuroanatómicas y muerte celular en la esquizofrenia: actualización y perspectivas. *Invest. clín* [Internet]. 2016 [Citado el 16 de marzo del 2024];57(2):217-230. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200008
21. Torres J, Castillo I, Rojas I, Masot A, y col. La esquizofrenia: una mirada desde la ciencia, la tecnología y la sociedad. *Rev. Finlay* [Internet]. 2022 [Citado el 16 de julio del 2024] ; 12(3): 322-330. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000300322
22. Campero D, Campos H, Campero M. Esquizofrenia: la Complejidad de una Enfermedad Desoladora. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2009 [citado el 16 de marzo del 2024]; 12(2): 32-37. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332009000200011
23. Aragón F. Paciente con esquizofrenia: proceso de enfermería. *ENE.* [Internet]. 2014 [Citado el 17 de julio del 2024];8(1). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2014000100011
24. Vílchez L, Turco E, Varillas R, y col. El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia: Guía de práctica clínica basada en evidencia de un hospital especializado

- en salud mental del Ministerio de Salud del Perú. An. Fac. Med. [Internet]. 2019 [Citado el 16 de julio del 2024];80(3):389-396. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000300021
25. Cabrera S, Michel C, Cruzado L. Estados clínicos de alto riesgo para esquizofrenia y otras formas de psicosis: una breve revisión. Rev Neuropsiquiatr. (Internet) 2017 (Citado el 16 de julio del 2024) 80 (1). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v80n1/a07v80n1.pdf>
26. Saiz J, Vega C, Sánchez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. Clínica y Salud [Internet]. 2010 [citado el 16 de marzo del 2024];21(3): 235-254. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742010000300004
27. Paz R. Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia; de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2005 [Citado el 16 de julio del 2024] ; 43(4): 314-328. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272005000400006
28. Masedo A. La psicopatología de la esquizofrenia. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. [Internet]. 2021 [Citado el 17 de julio del 2024];41(140):69-85. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352021000200004
29. Avila H, Sandoval H, Pérez I. Sistemas de neurotransmisión, alteraciones neuroanatómicas y muerte celular en la esquizofrenia: actualización y perspectivas. Invest. clín [Internet]. 2016 [Citado el 16 de julio del 2024];57(2):217-230. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200008
30. Selma H. Neuropsicología de la esquizofrenia. Cuadernos de neuropsicología. (Internet) 2008 (Citado el 16 de julio del 2024); 2(2), 79-134. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3997887>

31. Taborda E, Montoya L, Gómez N, y col. Manejo integral del paciente con esquizofrenia: más allá de los psicofármacos. *Rev Colomb Psiquiat.* (Internet) 2016 (Citado el 16 de julio del 2024); ;45(2):118–123. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v45n2/v45n2a09.pdf>
32. Abeleira, G. Esquizofrenia. Universidad de Salamanca. España. (Internet). 2012 (Citado el 17 de marzo del 2024); 4, 151-172. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4018442>
33. Castillo, J. DSM-5 Nueva clasificación de los trastornos mentales. *REV CHIL NEURO-PSIQUIAT* 2014 (Citado el 17 de marzo del 2024); 52:7-8. Disponible en: https://www.sonepsyn.cl/revneuro/enero_marzo_2014/Suplemento_2014_1_Neuro_Psiq.pdf
34. López M, Piña V, Gómez C. Esquizofrenia asociada a consumo de múltiples sustancias. Responsabilidad profesional. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* (Internet) 2022 (Citado el 16 de julio del 2024);65(5): 36-52. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422022000500036
35. Osorio M. Esquizofrenia y funcionamiento: medición con la escala breve de evaluación del funcionamiento y correlación con los años de enfermedad. *An. Fac. Med* (Internet) 2017 (Citado el 16 de julio del 2024); 78(1): 17-22. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100003
36. Escamilla R, Becerra C, Armendáriz Y, y col. Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gac. Méd. Méx* [Internet]. 2021 [citado el 17 de marzo del 2024]; 157: S1-S12. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021001000001
37. Alphas LD, Anand R. Clozapine: The Commitment to Patient Safety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 39-42.

38. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos de medicamentos para farmacia.
39. American Hospital Formulary Service (AHFS). 2007. Drug Information. Ed by Mc Evoy, G.K. Wisconsin, USA. American Society of Health System Pharmacists. pp 2394-2422.
40. Susan L. Estimating prognosis for nursing home residents with advanced dementia. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291:2734-2740.
41. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine* 2005;352.
42. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183.
43. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 253-258.
44. McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, suppl. 12: 24-29.
45. Hagger C, Buckley P, Kennnny JT, et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702-712.
46. Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. *N Eng. J Med* 1993; 329: 162-167.
47. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-1124.

48. López Muñoz y Álamo. Historia de la Psicofarmacología. Ed. Médica Panamericana (3 tomos), 1998-2007.
49. American Psychiatric Association. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. 2ª edición española. Ars Médica, 2005.
50. Morles, V. Sobre la metodología como ciencia y el método científico: un espacio polémico. *Revista de Pedagogía*, (Internet) 2002. (Citado el 18 de julio del 2024);23(66), 121-146. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-97922002000100006
51. Jiménez J, Moreno M, Torres J. (2023). Significados sobre metodología de la investigación en programas de doctorado en Educación. Una exploración desde su componente curricular. *Educación*, (Internet) 2023. (Citado el 18 de mayo del 2023);32(62), 161-184. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-94032023000100161
52. Ceroni M. (2010). ¿Investigación básica, aplicada o sólo investigación? *Revista de la Sociedad Química del Perú* (Internet) 2010. (Citado el 18 de mayo del 2024);76(1):5-6. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2010000100001
53. Ato M, López J, Benavente A. Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *Anal. Psicol.* [Internet]. 2013 [Citado el 19 de julio del 2024];29(3):1038-1059. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282013000300043
54. Oyola, A. La variable. *Rev. Cuerpo Med.* (Internet). 2021. (Citado el 29 de octubre del 2024). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-

[47312021000100016#:~:text=Interviniente%3A%20Cuando%20se%20presume%20que,De%20control.](#)

55. Narváez M. ¿Qué es la validez y la confiabilidad en la investigación? QuestionPro (Internet) 2024. (Citado el 18 de julio del 2024). Disponible en: <https://www.questionpro.com/blog/es/que-es-la-validez-y-confiabilidad-en-la-investigacion/>
56. Acevedo I. Aspectos éticos en la investigación científica. Cienc. Enferm. (Internet) 2002 (Citado el 26 de julio del 2024); 8(1):15-18. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532002000100003

ANEXOS

ANEXO N° 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS NO HEMATOLÓGICAS POR USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA EN EL HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LARCO HERRERA - LIMA, EN EL AÑO 2022”

| Formulación del problema | Objetivos | Hipótesis | Variables | Diseño Metodológico |
|--|--|---|---|--|
| <p>Problema general: ¿Cuál es la incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos crónicos ingresados en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera - Lima durante el año 2022?</p> <p>Problemas específicos: 1)¿Cuál son los factores sociodemográficos de los pacientes con esquizofrenia crónica que sufrieron RAMs? 2)¿Cuál es la incidencia de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina? 3)¿Cuál es el síntoma anticolinérgico por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos? 4)¿Cuál es el síntoma gastrointestinal por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos?</p> | <p>Objetivo general: Demostrar la incidencia de reacciones adversas no hematológicas por uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos crónicos ingresados en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera - Lima durante el año 2022.</p> <p>Objetivos específicos: 1)Determinar los factores sociodemográficos de los pacientes con esquizofrenia crónica que sufrieron RAMs 2)Determinar la incidencia de pacientes con esquizofrenia crónica que presentaron RAMs por uso de Clozapina 3)Determinar el síntoma anticolinérgico por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos 4)Determinar el síntoma gastrointestinal por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos 5)Determinar el síntoma del sistema nervioso central por uso de</p> | <p>No aplica la formulación de hipótesis en la presente investigación por tener un nivel descriptivo.</p> | <p>VU: Reacciones adversas no hematológicas por uso de clozapina Dimensiones: Reacción anticolinérgica Reacción gastrointestinal Reacción en el sistema nervioso central</p> <p>V1 Interviniente: Sexo del paciente Dimensiones: Sexo</p> <p>V2 Interviniente: Grupo etario del paciente Dimensiones Rangos de edad</p> | <p>Tipo de investigación: El tipo de investigación del presente trabajo es básica.</p> <p>Método de investigación: Este estudio se basa en la metodología de característica deductiva.</p> <p>Diseño de investigación: La estrategia concebida para la obtención de los datos se basa en un diseño no experimental.</p> <p>Población y muestra de investigación: Estuvo constituido por los (65) pacientes internados por adolecer de esquizofrenia crónica en el Hospital Nacional Víctor Larco Herrera, durante el periodo desde Enero a Noviembre 2022, que sufrieron RAMs.</p> |

5)¿Cuál es el síntoma del sistema nervioso central por uso de Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos?

Clozapina que más incidencia presentan los pacientes esquizofrénicos crónicos

ANEXO N° 2

FICHA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

La presente tiene como finalidad determinar los datos generales y características de las RAMs (en caso se presenten) de los 65 pacientes internados en el Hospital Víctor Larco Herrera, que cumplen con los criterios de inclusión, durante el año 2022.

A. DATOS GENERALES DEL PACIENTE:

Sexo:

 M F

Grupo Etario:

Adulto (18-60 a)

Adulto mayor (>60a)

B. PACIENTE QUE PRESENTÓ RAMs:

1. Tomó Clozapina para su tratamiento:

 Si No

2. Presentó RAM:

 Si No

Síntomas Anticolinérgicos:

3. Sialorrea frecuente

 Si No

Síntomas Gastrointestinales:

4. Estreñimiento

 Si No

Síntomas del Sistema Nervioso Central:

5. Somnolencia

 Si No

ANEXO N° 3

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA



Universidad
Norbert Wiener

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA E INTEGRIDAD
CIENTÍFICA

AUTORIZACIÓN DE CAMBIOS EN PROTOCOLO

Lima, 10 de setiembre de 2024.

Investigador(a):
Cristian de Jesús Medina Abanto
Exp. N.° 0100-2024

Cordiales saludos, en referencia a la solicitud presentada al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en la cual se solicita modificaciones en el proyecto **APROBADO “INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DEL USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL VICTOR LARCO HERRERA - LIMA, 2023”**; el mismo que tiene como investigador principal a Cristian de Jesús Medina Abanto.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, ha acordado **AUTORIZAR CAMBIOS**, para lo cual se indica lo siguiente:

- Cambiar de título del proyecto de investigación por **“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS NO HEMATOLÓGICAS POR USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA EN EL HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LARCO HERRERA - LIMA, EN EL AÑO 2022”**

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente.

Raúl Antonio Rojas Ortega
Presidente

Comité Institucional de Ética e Integridad Científica
UPNW



ANEXO N° 4

Carta de Aprobación del Hospital Nacional Víctor Larco Herrera



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en Salud

Hospital
Víctor Larco Herrera

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración
de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”

Magdalena del Mar, 05 de junio del 2024

CARTA N° 091 -2024-DG-013-OADI-HVLH/MINSA

Bachiller

Cristian de Jesús Medina Abanto

Jr. Isolina Soto N° 637 – San Martín de Porres

Correo electrónico: cjmedina2000@gmail.com

Celular: 986744186

Presente. -

Asunto : Tomar conocimiento sobre trabajo de investigación

Referencia: Carta de fecha 22/05/2024

De mi consideración:

Por medio de la presente le informamos que se ha tomado conocimiento de la realización de su investigación **“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS NO HEMATOLÓGICAS POR USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA EN EL HOSPITAL NACIONAL VÍCTOR LARCO HERRERA – LIMA, EN EL AÑO 2022”** con la información tomada del Análisis Situacional de Salud ASIS – 2022 del Hospital Víctor Larco Herrera, el cual se encuentra publicado en la página web de nuestra institución.

Atentamente,

Ministerio de Salud
Hospital Víctor Larco Herrera

Med. Elizabeth M. Rivera Chávez
Directora General
C.M.P. 24232 R.N.E. 10693

EMRCH/GA/G/cpo
c.c. Archivo



BICENTENARIO
PERÚ
2024

www.larcoherrera.gob.pe
Av. Pérez Araníbar 600
Magdalena del Mar, Lima 17 Perú
Telf.: (511) 261-9450
Correo: mesadepartes@hvlh.gob.pe



ANEXO N° 5

INFORME DEL ASESOR DE TURNITIN

Código OID: 14912:408763440

Similarity Report

PAPER NAME

Informe final Tesis - MEDINA ABANTO.pdf

AUTHOR

MEDINA ABANTO CRISTIAN DE JESÚS

WORD COUNT

12341 Words

CHARACTER COUNT

68790 Characters

PAGE COUNT

72 Pages

FILE SIZE

1.0MB

SUBMISSION DATE

Nov 23, 2024 5:31 PM GMT-5

REPORT DATE

Nov 23, 2024 5:33 PM GMT-5

● 15% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 14% Internet database
- 1% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 10% Submitted Works database

● Excluded from Similarity Report

- Bibliographic material
- Quoted material
- Cited material
- Small Matches (Less than 8 words)

● 15% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 14% Internet database
- 1% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content
- database10% Submitted Works database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

| | | |
|---|--|-----|
| 1 | repositorio.uwiener.edu.pe Internet | 2% |
| 2 | hdl.handle.net Internet | 1% |
| 3 | repositorio.uandina.edu.pe Internet | 1% |
| 4 | revistas.urp.edu.pe Internet | <1% |
| 5 | Universidad del Istmo de Panamá on 2022-10-25 Submitted works | <1% |
| 6 | digibuo.uniovi.es Internet | <1% |
| 7 | cdn.gob.pe Internet | <1% |
| 8 | cybertesis.unmsm.edu.pe Internet | <1% |