

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO ACTUAL DE LA
CLOZAPINA, SEGÚN LA PRESCRIPCIÓN, DESPACHO Y
NUEVOS USOS PARA LA ACTUALIZACIÓN E
IMPLEMENTACIÓN EN LOS SERVICIOS DE FARMACIA DE
LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL.**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN
FARMACIA**

BAYRON ALEXANDER GÓMEZ FONSECA

TUTORA

Dra. LAURA VANESSA SÁNCHEZ ORTIZ

SEDE ARANJUEZ, SAN JOSÉ, JULIO 2021

Contenidos

CAPÍTULO I: PROBLEMA.....	13
Planteamiento del Problema.....	13
Objetivos	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Justificación	17
Antecedentes	20
Antecedentes históricos.....	20
Antecedentes internacionales.....	21
Antecedentes nacionales	27
Proyecciones	28
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	29
Trastornos mentales	29
Esquizofrenia	31
Historia.....	31
Definición de esquizofrenia	32
Epidemiología	34
Epidemiología a nivel nacional.....	34
Síntomas de la esquizofrenia.....	35
Síntomas positivos	36
Síntomas negativos	37

Síntomas cognitivos	38
Fases de la esquizofrenia.....	39
Etiología de la esquizofrenia.....	41
Diagnóstico de la esquizofrenia	43
Tipos y subtipos de la Esquizofrenia	47
Esquizofrenia refractaria	49
Definición.....	49
Tratameinto de la Esquizofrenia	55
Historia de la psicofarmacología.....	56
Revolución Psicofarmacológica.....	59
Definición de Psicofarmacología	64
Antipsicóticos.....	66
Antipsicóticos típicos o de primera generación	67
Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o de primera generación.....	68
Antipsicóticos atípicos o de segunda generación.....	70
Criterios de atipicidad	72
Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos.....	73
Clozapina	74
Breve reseña histórica de la clozapina	74
Características de la clozapina	76
Mecanismo de acción.....	77
Farmacocinética	80
Farmacodinámica	81
Utilización de la clozapina en la esquizofrenia refractaria	81
Nuevos usos de la clozapina	82

Controles de seguimiento en pacientes con administración de clozapina	84
Controles de prescripción.....	87
Controles de despacho	87
Hospital Nacional Psiquiátrico.....	88
Reseña Histórica:	90
Farmacia Hospital Nacional Psiquiátrico.....	92
Antecedentes del servicio de farmacia.....	92
Principales programas que actualmente se desarrollan.....	93
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	95
Enfoque de Investigación.....	95
Diseño de la investigación	96
Descriptivo	96
Correlacional	97
Fuentes de información	97
Fuentes información primaria	98
Fuentes información secundarias	99
Fuentes información terciarias	99
Procedimiento de selección de la población	100
Delimitación de la población	101
Tipo de muestra.....	101
Criterios de inclusión	102
Criterios de Exclusión.....	102
Instrumentos para utilizar.....	102
Categoría de análisis	103
Procedimiento de recolección y análisis de datos	105

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	108
Análisis de la revisión bibliográfica.....	108
Análisis de los resultados de la encuesta	137
Análisis de las recomendaciones.....	158
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	161
Conclusiones	161
Recomendaciones.....	163
Referencias.....	178
Referencias.....	188
ANEXOS	195

Tablas

Tabla 1. Fechas clave en psicofarmacología (segunda mitad del siglo xx)	63
Tabla 2. Descripción de los criterios de atipicidad de los antipsicóticos.....	73
Tabla 3. Matriz de codificación	103
Tabla 4. Matriz de conceptualización	104
Tabla 5. Descripción del puesto y años de experiencia en su perfil profesional.....	148
Tabla 6. Resumen de pregunta número 2 del cuestionario	148
Tabla 7. Resumen de pregunta número 3 del cuestionario	149
Tabla 8. Resumen de pregunta número 4 del cuestionario	149
Tabla 9. Resumen de pregunta número 5 del cuestionario	150
Tabla 10. Resumen de pregunta número 6 del cuestionario	150
Tabla 11. Resumen de pregunta número 7 del cuestionario	151
Tabla 12. Resumen de pregunta número 8 del cuestionario	152
Tabla 13. Resumen de pregunta número 9 del cuestionario	153
Tabla 14. Resumen de pregunta número 10 del cuestionario	153
Tabla 15. Resumen de pregunta número 11 del cuestionario	154
Tabla 16. Resumen de pregunta número 12 del cuestionario	155
Tabla 17. Resumen de pregunta número 13 del cuestionario	155
Tabla 18. Resumen de pregunta número 14 del cuestionario	157
Tabla 19. comparación de los criterios de Diagnóstico de las guías NICE y CIE-10....	159

Figuras

Figura N° 1. Síntomas positivos y negativos DMS-V	39
Figura N° 2. <i>Criterios de diagnóstico emitidos por la DMS-V para la esquizofrenia ...</i>	44
Figura N° 3. Criterios de diagnóstico emitidos por la CIE-10 para la esquizofrenia	46
Figura N° 4. Criterios y puntaje de la escala de la BPRS de los síntomas positivos y negativos.....	53
Figura N° 5. Descripción de afinidad de los distintos receptores de los antipsicóticos típicos y atípicos.....	72
Figura N° 6. Afinidad receptorial de los antipsicóticos, medios mediante KD ($10^{-7} \times 1/KD$).....	74
Figura N° 7. Estructuras que conecta la vía mesolímbica.	78
Figura N° 8. Liberación de dopamina en la corteza cerebral y cuerpo estriado	79
Figura N° 9. Casos en los que debe suspender el tratamiento con Clozapina.	85
Figura N° 10. Acciones durante el monitoreo de Clozapina en la práctica clínica.	86
Figura N° 11. Organigrama del Hospital Nacional Psiquiátrico.....	90
Figura N° 12. Resumen de las interacciones expuestas por Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019).....	116
Figura N° 13. Alteraciones metabólicas por uso de nuevos antipsicóticos	121
Figura N° 14. Programa actualizado de monitoreo para pacientes internados tratados con clozapina.....	123
Figura N° 15. Definición de eventos de alarma	126
Figura N° 16. Variables estudiadas en pacientes con y sin eventos de alarma.....	126

Gráficos

Gráfico N° 1. Distribución de los profesionales de salud encuestados.....	138
Gráfico N° 2. Distribución grafica en relación con la experiencia en el puesto que desempeña	139
Gráfico N° 3. Conocimiento sobre si ¿Ha trabajado a nivel institucional, con el medicamento clozapina, ya sea en la prescripción o despacho?	140
Gráfico N° 4. Grado de conocimiento del protocolo de la clozapina en la CCSS	141
Gráfico N° 5. Distribución de la gráfica en relación, a la estructura del protocolo vigente de la Clozapina y el manual de guías y protocolos.	142
Gráfico N° 6. Distribución de la gráfica en relación con el conocimiento si ¿El protocolo actual de la Clozapina tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS?.....	143
Gráfico N° 7. Distribución de la gráfica en relación con si el protocolo vigente de la Clozapina se ajusta a la situación actual de Costa Rica	144
Gráfico N° 8. Relación de la distribución grafica sobre la percepción de que tanto aborda la evidencia científica el protocolo actual de la clozapina	145
Gráfico N° 9. Conocimiento sobre si ¿Cree usted que es necesario la actualización del protocolo de la Clozapina?	146
Gráfico N° 10. Distribución de la gráfica en relación a la utilidad un nuevo protocolo, actualizado según las nuevas evidencias de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina.....	147
Gráfico N° 16. Distribución de la gráfica en relación a sí ¿Se cuenta con los recursos materiales que se requieren para aplicar los procedimientos indicados en el documento?.....	152

Cuadros

Cuadro N° 1. Cuadro comparativo del análisis bibliográfico respecto a la prescripción en relación al protocolo vigente de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.....	134
Cuadro N° 2. Cuadro comparativo del análisis bibliográfico respecto al despacho en relación al protocolo vigente de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.....	135
Cuadro N° 3. Cuadro comparativo en respecto a los nuevos usos de la clozapina en relaciona l protocolo de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.	136
Cuadro N° 4. Resumen del porcentaje de respuesta de la pregunta 3, 5, 8, 9,10.	137
Cuadro N° 5. Resumen del porcentaje de respuesta de la pregunta 4, 6, 7.	137
Cuadro N° 6. Resultados de la pregunta numero 1.....	138
Cuadro N° 7. Resumen de la respuesta numero 2	139

Agradecimientos

Mis primeras líneas de agradecimiento son para Dios, él me ha mostrado toda su bondad, a través del camino, él es el pilar que siempre me ha sostenido, nunca me falló y siempre me ha apoyado, por todos los buenos y malos momentos, porque me permitió siempre creer, y fue como lámpara en mi camino, que no permitió que tropezara

A mi madre, Xinia Fonseca Núñez, por ser mi mamá y mi papá al mismo tiempo, por ser uno de mis mayores ejemplos de nunca rendirme, por ese otro pilar que todos necesitamos, por creer en mí a pesar de las circunstancias, por nunca dejar de motivarme y por siempre recordarme que sin Dios no somos nada.

A mi esposa, Kimberly Leiva Valverde, porque ha sido la persona que más se ha sacrificado porque su servidor triunfe, por enseñarme esa actitud de levantarme todos los días a luchar, a hacer las cosas bien, a siempre intentar dar más, porque me llenas el alma con tus detalles, por hacerme sentir amado y por hacerme confiar en mis capacidades.

A mis suegros, Roxana Valverde Núñez, Alexander Leiva Agüero, porque me han recibido con mucho amor, me han consentido como su propio hijo, me han enseñado que el éxito está en trabajar duro, en levantarse y luchar, no mirar atrás y seguir adelante a pesar de la adversidad.

A mis hermanos, Jonathan Fonseca Núñez, Daniel Fonseca Núñez, Sebastián Gómez Fonseca, que además de hermanos son mis mejores amigos, que con sus virtudes me motivan a ser siempre mejor, son el mejor apoyo.

Un agradecimiento muy especial, a mis tutores externos que formaron parte importante de este proceso:

- Dr. Felipe Donato Acuña
- Dr. Carlos Leitón Vásquez
- Dra. Katherine Leitón Mendieta
- Dra. Tannia Hanson Austin
- Dr. Miguel Soto Cartin
- Dr. Jeison Alemán Solís

Por no dudar ni un segundo en brindar toda su colaboración, porque con la capacidad que cuentan, su humildad y conocimiento, contribuyeron aportándolas a esta investigación.

A mis compañeros, amigos, y hermanos Mario Murillo y Steven Winter quienes me han acompañado y ayudado de mil maneras, ellos lo saben, les agradezco de corazón.

A mis compañeros y amigos de trabajo, la Dra. Tannia Hanson Austin y Amhed Nemesio García, los cuales me han enseñado los verdaderos rasgos de liderazgo, la manera correcta de trabajar, y quienes han compartido su conocimiento sin pedirme nada a cambio, les estoy eternamente agradecido.

Por último, a todos mis profesores por las enseñanzas y cariño, en especial a mi tutora, la Dra. Laura Vanessa Sánchez, por la paciencia infinita en este proceso, por sus consejos y aprendizaje brindado. ¡Gracias por ser una excelente tutora y profesora, pero sobre todo buena persona conmigo!

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a tres personas muy especiales, los cuales me han llenado de motivación para culminar este proceso: a mi hijo Emiliano Gómez Leiva, a mamita Xinia Fonseca Núñez, y a mi esposa Kimberly Leiva Valverde.

A Dios porque me dio las fuerzas necesarias cuando parecía ir cuesta arriba, nunca me abandonó y siempre de cada batalla salí victorioso y más fortalecido.

Dedico este trabajo a una persona muy especial, a mi persona, por no rendirme, por siempre creer que todo va salir bien, porque luchar no es querer, el luchar es un don.

CAPÍTULO I: PROBLEMA

Planteamiento del Problema

El comportamiento humano y la función mental son acciones que han propiciado que la ciencia realice planteamientos sobre las conexiones mente-cerebro-conducta. Siendo la conciencia y el pensamiento reflexivo en los seres humanos elementos diferenciadores sobre los demás seres vivos. La ciencia define al ser humano y lo compara con un objeto de alta complejidad de estudio al establecer lo que somos, debido a la relación mente, cuerpo y sus manifestaciones en el exterior, llamados conducta. Enfermedades como el trastorno bipolar o esquizofrenia, son causa de la psicosis que se manifiesta produciendo modificaciones en la conducta humana. (Vallejo Clavijo, 2011).

Actualmente la esquizofrenia afecta 1% de la población mundial, se da como una enfermedad crónica que frecuentemente tiene efectos devastadores en muchos aspectos de la vida del paciente donde, se pierde la percepción de lo abstracto y la realidad. Los síntomas con los que cursan normalmente son: delirios, alucinaciones, incongruencia al hablar, alteración en el comportamiento, conductas suicidas o violentas. Pero también existe el riesgo de que las personas con esta patología presente episodios psicóticos donde tienden a autolesionarse debido a su comportamiento confuso e impredecible los cuales conllevan un alto riesgo de suicidio y el daño a la vida de la persona. Las consecuencias de la enfermedad no son sólo individuales, sino que también, afectan en forma dramática al entorno familiar y social (The National Institute of Mental Health Information, 2016).

En 1950 se da la inclusión del desarrollo de fármacos, conocidos como antipsicóticos de primera generación o típicos. Estos psicofármacos son sustancias que principalmente actúan a nivel de sistema nervioso central, controlando los síntomas de la enfermedad como: los cambios en el proceso del pensamiento, percepción, afecto, estado de alerta y comportamiento en sus estados normales como también en sus estados patológicos. En la actualidad los antipsicóticos típicos, son utilizados en la psiquiatría moderna, más que todo en casos de crisis, esto debido a los múltiples efectos adversos o secundarios que se desarrollaban durante el tratamiento.

Con la necesidad de disminuir los síntomas extrapiramidales y las disquinesias es que surgen los antipsicóticos de segunda generación o atípicos como otra opción terapéutica, marcando

una nueva visión en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia actuando de manera general sobre los síntomas de la enfermedad y con un incremento mínimo de la prolactina. Sin embargo existe un 20% de estos pacientes que no obtienen respuestas terapéuticas eficaces con los tratamientos de antipsicóticos típicos o de primera generación o atípicos de segunda generación, la cual es conocida como esquizofrenia refractaria. (Tamayo *et al* 2015).

La clozapina es un antipsicótico atípico que se utiliza como tratamiento base en la esquizofrenia refractaria, debido a su perfil único, que presentaba disminución en los síntomas extrapiramidales, y mejora en los síntomas negativos. La clozapina demostró ser una buena opción terapéutica para episodios psicóticos debidos a la esquizofrenia con resistencia a otros antipsicóticos, o en pacientes que presentaban efectos secundarios e indeseables con los psicofármacos habituales. Lo novedoso de esta droga es que mejoran la esfera cognitiva y reducen más efectivamente la hostilidad y la agresividad que pueden presentar los pacientes psicóticos. Así mismo son capaces de actuar sobre la esfera afectiva tanto en manía como en depresión-ansiosa (Tamayo *et al* 2015).

Este fármaco ha demostrado ser superior a los demás antipsicóticos. Sin embargo a pesar de esas ventajas que presenta, su uso se ha dificultado debido a su capacidad de inducir agranulocitosis, lo que ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados, sumado a esto se debe manejar controles estrictos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que la droga no se metaboliza de manera adecuada produciendo intoxicación. Las enfermedades cardiacas son otro de los factores a tomar en cuenta, ya que especialmente en pacientes con arritmias produciendo alteraciones que lleven a acrecentar este mal. (Ojeda, 2012)

A nivel nacional en la Caja Costarricense del Seguro Social se cuenta con un protocolo el cual es funcional pero un poco arcaico y desactualizado. Con la información anterior surge la necesidad de una actualización del documento que ejerce con una herramienta farmacológica y de control en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, además de extender sus usos según la literatura actualizada de sus nuevos usos en conductas agresivas y violentas con alto riesgo de suicidio. En la actualidad los consultores y prescriptores deben tener en cuenta la nueva evidencia científica para la prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina. Esto debido a que es utilizada en la esquizofrenia refractaria cuando no hay respuesta con otros antipsicóticos, por hasta 18 semanas, sin interrupciones para evitar los episodios psicóticos de rebote.

Con la descripción de la problemática, la presente investigación pretende realizar una actualización al protocolo actual en la Caja Costarricense del Seguro Social, para la validación y su implementación en los servicios de farmacia a nivel institucional. Con esto se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las nuevas evidencias científicas, para la prescripción, despacho y los nuevos usos de la clozapina, necesarias para la elaboración de la actualización del protocolo institucional, de la Caja Costarricense del Seguro Social?

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar el protocolo actual de la clozapina, vigente en la Caja Costarricense del Seguro Social, según la prescripción, despacho, y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Objetivos específicos

- Relacionar la nueva evidencia científica respecto a la prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina, en relación con el protocolo institucional vigente.
- Elaborar la actualización del protocolo de la clozapina, siguiendo los lineamientos establecidos por la Caja Costarricense del Seguro Social.
- Validar el protocolo por los profesionales en el servicio de farmacia y psiquiatría del Hospital Nacional Psiquiátrico para su implementación a nivel de los servicios de farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Justificación

La esquizofrenia es una enfermedad que presenta afectación de aproximadamente el 2% de la población mundial y que se caracteriza por ser una enfermedad donde sufre de alteraciones sociales, familiares y del desempeño de sus deberes laborales. Sumado a esto es una enfermedad que presenta episodios psicóticos que luego se van incrementando hasta la complicidad volviéndose una enfermedad crónica. La esquizofrenia no tiene exclusión de género ya que la padecen tanto hombres como mujeres, y sus inicios se dan partir de los 25 años de edad en adelante. En Costa Rica sufren la enfermedad alrededor de 35000 personas, convirtiéndose así un problema de interés público. (Villanueva, 2018)

Es una enfermedad asoladora y se produce mediante la combinación de síntomas positivos, síntomas negativos y desgaste cognitivo, presentado síntomas como delirios, trastornos del pensamiento, alucinaciones, pérdida de energía, desgaste mental, apatía, no produce una demencia grave, pero si daño a nivel de la memoria verbal, funcionamiento ejecutivo, y la atención. Los síntomas de la esquizofrenia pueden llegar a ser persistentes y molestos para los pacientes, y llegar afectar su calidad de vida. Los pacientes que presentan este tipo de psicosis pueden llegar a desarrollar conductas suicidas o violentas, debido a estas manifestación el deterioro se traduce en un acortamiento de hasta un 21,5 % de los años de vida. (Villanueva, 2018)

Actualmente el tratamiento de elección de la esquizofrenia es un tipo de fármacos conocidos como los antipsicóticos típicos de (primera generación) o las antipsicóticos atípicos (segundas generación). Sin embargo los agentes antipsicóticos típicos tienen una eficacia menor, y muchos de los pacientes presentan una actividad farmacológica baja o incluso algunos pacientes no presentan del todo respuesta. Los antipsicóticos típicos, son efectivos tratando los síntomas positivos pero no ha así los síntomas negativos ya que presentan resistencia. De esta forma, a los pacientes que no presentan respuesta con estos fármacos antipsicóticos de primera generación en la esquizofrenia, se les trata con antipsicóticos atípicos o de segunda generación. (Vílchez *et al* 2012).

La clozapina es un agente antipsicótico atípico de segunda generación, que se utiliza cuando el paciente no presenta una mejoría con los antipsicóticos de primera generación, de segunda generación y los antipsicóticos de depósito, utilizados de manera individual o combinada,

a este fenómeno se le llama esquizofrenia refractaria. Lo novedoso de estas drogas es que mejoran la esfera cognitiva y reducen más efectivamente la hostilidad y la agresividad que pueden presentar los pacientes psicóticos. Así mismo son capaces de actuar sobre la esfera afectiva tanto en manía como en depresión-ansiosa. Como se menciona anteriormente la clozapina se utiliza en la esquizofrenia refractaria pero también se utiliza como en la depresión con síntomas psicóticos.

La clozapina mostró un perfil único, ya que es efectiva como droga antipsicótica y produce efectos extrapiramidales mínimos, así mismo se asocia con menos trastornos del movimiento comparado con los otros antipsicóticos típicos, sin embargo puede llegar a producir una disminución potencialmente mortal de los leucocitos. De igual manera se ha examinado durante todos estos años los efectos adversos de la clozapina en pacientes con esquizofrenia esto apoyado en los estudios de los autores que evidencian la mejoría en pacientes especialmente que no responden a los fármacos de primera generación. Y muestra que debido a los efectos graves a nivel de la sangre se debe realizar un control riguroso sobre los pacientes que utilizan la clozapina. (Badilla 2012)

La presente investigación tiene la finalidad de relacionar los nuevos estudios y evidencia científica con respecto a la prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina, para poder realizar una actualización al protocolo en vigencia, debido a que el mismo es funcional, pero es un poco arcaico, en relación con la información disponible se requiere realizar un nuevo protocolo ya actualizado, que sirva como guía en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, conductas violentas o suicidas, así como en el trastorno esquizoafectivo con ideación suicida recurrente.

Cabe mencionar que la investigación se llevará en tres fases. La primera fase es donde se correlacionará la nueva evidencia con el protocolo vigente en la Caja Costarricense del Seguro Social, para elaborar las modificaciones y actualizaciones necesarias y pertinentes. En la segunda fase mediante el apoyo de los profesionales en farmacia del Hospital Nacional Psiquiátrico, así como una muestra de la población profesional aleatoria estratificada de las 7 áreas de salud que conforman la Caja Costarricense del Seguro Social, se realizará el protocolo siguiendo los lineamientos para elaboración de la actualización para su posterior validación. En la tercera fase se implementará el protocolo como herramienta necesaria para la prescripción, despacho y descripción de nuevos usos a nivel institucional (CCSS).

Relevancia social que tiene este proyecto es resaltar, todos los parámetros o normas que se deben seguir en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia refractaria y conductas violentas o suicidas, como una guía de orientación sobre el fármaco y sus debidos usos, así como los lineamientos que se deben seguir para su prescripción y despacho.

Dentro de las implicaciones prácticas, que existe a nivel institucional (CCSS) es que con la incursión de la herramienta de EDUS, este protocolo sirva como guía, orientación y estandarización para los profesionales y personal salud involucrados en la terapia farmacológica en los pacientes con esquizofrenia refractaria y conductas violentas o agresivas, así como en el trastorno esquizoafectivo con ideación suicida. Debido a que el médico especialista (psiquiatra) inicia el tratamiento, en el nivel de atención 3 (Hospital) el primer mes y luego se envía al centro de salud más cercano, en este caso los niveles 1 y 2, (Ebais y Clínica respectivamente), donde se le da la continuidad al tratamiento. Es necesario porque sirve como herramienta al equipo interdisciplinario tratante en la mitigación de reacciones adversas, y orientación del manejo del medicamento. El protocolo llega a resolver una problemática real, como es la descentralización que está sucediendo con la implementación de la herramienta EDUS, de los centros de salud, con unidades especializadas en el manejo de algunos medicamentos, de manera que es necesario, la utilización de herramientas como este protocolo para estandarizar el manejo de la clozapina, mediante capacitaciones, a los profesionales involucrados así como al personal técnico. como es la utilización de herramientas para maximizar los controles como los son las físicas y digitales como la herramienta EDUS, así como disminuir los porcentajes de falla terapéutica. Junto a esto, es necesario la estandarización del proceso a nivel institucional de despacho, prescripción y nuevos usos de la clozapina.

Es por lo anterior, que la utilidad metodológica de esta investigación se basa en considerar el uso del protocolo de la clozapina como guía en el abordaje terapéutico para tratar casos de pacientes con esquizofrenia que no han tenido buena respuesta con las otras terapias farmacológicas de antipsicóticos debe tomarse en cuenta el uso de abordajes personalizados para cada individuo en relación con la necesidad de su tratamiento, teniendo en cuenta esta guía, con los controles de prescripción y despacho de manera que busquen disminuir riesgos de futuras reacciones adversas y poder así disminuir los efectos producidos por el uso prolongado de la

clozapina, se deben procurar estrategias o manejos de los síntomas que vengán a ayudar a estas personas (Food & Drugs Administration, 2019).

Antecedentes

Antecedentes históricos

De acuerdo con Moral & Bellido (2000), “La Década de Oro” de la psicofarmacología (1950-1960). Transcendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Habla como la introducción de los psicofármacos marcó un gran avance en la historia comparado con los avances de los antibióticos. La creación de los fármacos que modulan la conducta humana, y como las terapias físicas fueron casi que relevadas, del abordaje terapéutico del trastorno maniaco-depresivo, y de cómo en el II Congreso de Psiquiatría se establece la psicofarmacología como una disciplina con entidad propia de la neurología y psicología.

A lo largo de la historia el comportamiento humano ha sido objeto de múltiples descubrimientos y creencias desde las culturas arcaicas, que no consideraban la enfermedad mental como tal, sino como un evento sobrenatural donde el cuerpo era poseído por un espíritu. Al igual establecieron creencias de que la ecuanimidad mental se logra a través del estado de armonía del yin y del yin, O que el desequilibrio entre el amor y el odio causan efecto de desorden microcosmo de los seres humanos dando como resultado la disminución de la salud mental. Los métodos utilizados por la medicina antigua iban desde los exorcismos, acupuntura que abre canales de energía que restablecía el estado de equilibrio perfecto en el cuerpo, y la utilización de drogas que alteraban la naturaleza humana. (Montes. 2015).

De este modo es que el empleo de los psicofármacos se dio con el inicio de la utilización de los mismos por las civilizaciones antiguas, con el objetivo de causar modificaciones de la

conducta humana. En la actualidad los antipsicóticos son los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno de la Esquizofrenia, pero existe que en algunos pacientes el tratamiento no es suficiente para modular su conducta. De manera que se utilizan alternativas farmacológicas para el debido abordaje terapéutico, pero las implicaciones prácticas sobre este abordaje son de cuidado debido a los efectos secundarios que se presentan. La esquizofrenia refractaria se trata con la clozapina, pero con la evidencia científica que existe, actualmente se recomienda que la prescripción, despacho y sus nuevas indicaciones farmacológicas, se dé mediante controles estrictos y solo en caso de no obtener la respuesta farmacológica, con las otras opciones terapéuticas. (Humphrey, 2011)

Antecedentes internacionales

De acuerdo con la AEMPS (2017), en su estudio “Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes.”, su principal objetivo fue estudiar los riesgos del uso de la clozapina en pacientes que presentan esquizofrenia refractaria, donde estos no obtuvieron respuesta farmacológica deseada con los tratamientos tradicionales con antipsicóticos típicos, y la aparición de la neutropenia y agranulocitosis, debido a su uso prolongado por hasta 18 meses. Se concluyó que se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente, por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis. Estos controles son más frecuentes durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo.

Los autores Tamayo, Bohórquez, García, Jaramillo, Avilae, Gómez & González (2015) en la Revista Psiquiatría en Colombia, en su artículo llamado “Evaluación y seguimiento hematológico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia”, plantean como objetivo la elaboración de una herramienta y ayuda al clínico para el tratamiento de la esquizofrenia. El método utilizado fue con base en una guía llamada NICE 82, siguiendo los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Con los resultados obtenidos anteriormente de la revisión sistemática, un evento conocido con el uso de antipsicóticos es la disminución en el conteo de leucocitos y el riesgo de agranulocitosis, que aunque es un evento raro (0,8%), puede tener

consecuencias fatales; este efecto se presenta con mayor frecuencia en las primeras doce semanas y se mantiene el riesgo hasta un año aproximadamente, Por lo tanto se considera que es necesario tener en cuenta el seguimiento hematológico y con base en estos hallazgos.

Por último, se concluyó, que la elección del antipsicótico de primera o de segunda generación sea en función a características individuales del cuadro clínico de la persona, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que de acuerdo con la evidencia todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta es una recomendación condicional a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia. (Tamayo *et al* 2015).

Según Vidal, Hui, Williams & Bruera (2016), en su trabajo “Efectos únicos de la clozapina: una perspectiva farmacológica.”, describen el trastorno de la esquizofrenia como un trastorno de heterogéneo neuropsiquiátrico. Describe el abordaje de este tipo de trastornos y como los antipsicóticos son la base del tratamiento de la esquizofrenia, pero en casos de pacientes que no responden a estos fármacos, da como resultado la creación de la clozapina que llegó como terapia de la esquizofrenia refractaria, siendo un antipsicótico atípico sin efectos extra piramidales, pero de mucho cuidado en el manejo del abordaje terapéutico. Menciona también las nuevas evidencias científicas con respecto al tratamiento en pacientes con tendencias suicidas y violentas.

Según Pontalti, Riboldi, dos Santos, Kenne, Amorim & Echer (2018), en su estudio. “La clozapina como modelo para el desarrollo de antipsicóticos” menciona que la esquizofrenia es una enfermedad devastadora, con síntomas positivos y negativos, menciona que la clozapina es uno de los medicamentos que presenta y ha demostrado mejores efectos positivos que los antipsicóticos de primera generación. También habla de los efectos secundarios, los controles rutinarios de sangre. Se describe la clozapina como una base para generar más antipsicóticos de segunda generación y debido a la eficacia de la unión de los receptores de la respuesta farmacológica deseada, además se habla de estudios farmacogenéticos para el desarrollo de nuevos medicamentos, basados en la clozapina.

Según Asenjo (2017) en su estudio “Clozapina versus otros antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia”. Publicado en el Reino Unido en el que describe la clozapina como un antipsicótico atípico que ha demostrado ser superior en el tratamiento de esquizofrenia refractaria que causa

menos trastornos del movimiento, sin embargo conlleva un riesgo significativo de trastornos sanguíneos graves como agranulocitosis que puede ser potencialmente mortales, menciona que actualmente hay antipsicóticos más nuevos que se han desarrollado con el propósito de encontrar tanto un mejor perfil de tolerabilidad como eficacia superior. Según los resultados de su investigación en las revisiones realizadas no han encontrado pruebas sólidas de que otros fármacos atípicos tengan un efecto o perfil farmacológico mejor que el de la clozapina.

De acuerdo con Derito, Martínez, Fernández, Bordalejo & Monchablon (2018), en su artículo “Antipsicóticos atípicos 1° parte”, describen a la clozapina como un fármaco que mantiene un lugar importante en el tratamiento de las psicosis severas. Sus efectos secundarios, incluyendo agranulocitosis, convulsiones, sedación y aumento de peso, lo hacen el antipsicótico más dificultoso para prescribir. Como resultado de esto, clozapina debería ser reservada para aquellos casos en que no hay respuesta a otros agentes antipsicóticos de segunda generación. Las dificultades para la administración de clozapina hacen que sea resistida por muchos pacientes y sus clínicos. Esto es desafortunado porque muchos pacientes podrían no ser considerados refractarios o parcialmente respondedores hasta que reciben clozapina.

Vílchez, Turco, Varillas, Salgado, Salazar, De la Cruz & Carmona en el año 2012 realizaron un estudio que llevó el nombre “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”, el cual tuvo como objetivo elaborar una guía que comprendiera cuatro preguntas clínicas y recomendaciones, se realizó búsqueda de guías que respondan al tema priorizado, se preseleccionaron y evaluaron guías mediante el instrumento "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II" (AGREE-II). Con la participación del panel de expertos clínicos de institutos y hospitales del Perú referentes en el manejo de esquizofrenia, se elaboraron cuatro recomendaciones para la intervención temprana, tratamiento farmacológico y mixto de pacientes adultos con esquizofrenia. Conclusiones: Se recomienda el abordaje temprano del primer episodio psicótico a través de centros de salud mental comunitarios (CSMC) y hospitales especializados y tratamiento farmacológico junto a terapia psicosocial estandarizada.

Villanueva (2018), en Santiago, Chile en su artículo “¿La exposición a clozapina en el adulto mayor está asociada a riesgo de leucopenia?”, en su estudio centra como objetivo:

Cuantificar el riesgo de leucopenia en pacientes adultos mayores usuarios de clozapina Se revisó los tarjetones del programa de clozapina, las bases digitales de estadística del HHHA y del Programa Nacional de Clozapina. Se cuantificó el número de usuarios con eventos adversos hematológicos y la edad de los pacientes para diferenciarlos en mayores (expuestos) o menores de 60 años (no expuestos) y si estos tuvieron (casos) o no (controles), eventos de alarma. Los resultados fueron que el uso de clozapina en adultos mayores, resultó protector para el desarrollo de leucopenia.

Nieto & Silva (2015) en su artículo “Prescripción de antipsicóticos atípicos en pacientes hospitalizados de la Clínica Psiquiátrica Universitaria”, menciona la amplia utilidad de los antipsicóticos y enfatiza en su mecanismo de acción como lo es el bloqueo de la dopamina D2/D3. La investigación se realizó mediante un estudio retrospectivo basado en los pacientes hospitalizados en la Clínica Psiquiátrica Universitaria que egresaron en el período comprendido entre los meses de marzo y setiembre del año 2014.

Los resultados de este trabajo sugieren que los antipsicóticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de pacientes hospitalizados con diagnóstico de distintas patologías psiquiátricas, lo que concuerda con lo encontrado por diversos autores en la literatura internacional, Sin embargo, uno de los principales hallazgos de este estudio fue la elevada frecuencia de indicación de antipsicóticos atípicos en el caso de diagnósticos distintos a la esquizofrenia, situación que se hizo evidente. Esto es relevante para el medio nacional, porque orienta sobre el importante papel que están jugando los antipsicóticos atípicos para tratar una amplia gama de pacientes, al menos en centros psiquiátricos como la Clínica Psiquiátrica Universitaria.

El estudio de Huhn, The Lancet (2019) sobre “Nuevas evidencias en el tratamiento de la esquizofrenia” se realizaron dos metaanálisis de comparación, en el primer se realizó una comparación entre la eficacia y la tolerabilidad. En el segundo, una comparación de eficacia y seguridad. En la evaluación se utilizaron 47 de los antipsicóticos más usados en el tratamiento agudo de adultos con múltiples episodios de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo, donde no solo se analizó la respuesta global sino también la respuesta en síntomas positivos y negativos, abandonos, depresión y calidad de vida, entre otras variables.

En el presente estudio se tenía como objetivo comparar las cuatro variables y ver cuál de los antipsicóticos ya sean típicos o atípicos presentaban mejor perfil farmacológico y comportamiento en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos aleatorizados, publicados y no publicados, doble ciego, controlados con placebo o con otros antipsicóticos. Se concluyó que todos los antipsicóticos incluidos fueron más eficaces que placebo y se observaron pequeñas pero robustas diferencias entre ellos. Los más eficaces fueron Clozapina, Amisulprida, Olanzapina y Risperidona. Las mayores diferencias se encontraron en el perfil de efectos adversos.

Malhotra (2010) menciona en su artículo, “Farmacogenómica y esquizofrenia: implicaciones clínicas”, las ventajas de la clozapina sobre los demás antipsicóticos. Esto fue expuesto mediante estudios fenotípicos de la acción receptorial del fármaco, siendo este de especial atención por toda la información que puede brindar, para establecer un nuevo horizonte, sobre la acción farmacológica que se debe tomar para desarrollar nuevas moléculas. Como conclusión se estableció que los métodos farmacogenéticos pueden proporcionar una forma increíble de desmontar la heterogeneidad de los medicamentos antipsicóticos. Hasta ahora, ha habido una interesante información de partida. En este punto no se ha afirmado de forma fehaciente ninguna variación relacionada con la reacción clínica o retroceso tras la interrupción de la medicación. Con la aproximación de los enormes alcances preliminares clínicos de los fármacos antipsicóticos que incorporan el surtido de ADN, la secuenciación del genoma humano y correspondiente de los SNP, y el avance de estudios farmacogenéticos será cada vez más sorprendente y debería proporcionar información sobre los fundamentos atómicos de la reacción a los fármacos antipsicóticos.

La utilización de fármacos antipsicóticos incluye una armonía problemática entre la ventaja de aligerar las indicaciones maníacas y el peligro de impactos desfavorables preocupantes, así lo menciona Meunch & Hamer (2010) en su artículo “Efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos” Los antipsicóticos atípicos o más actuales, en particular la clozapina y la olanzapina, por lo general, provocarán más problemas identificados con la condición metabólica, por ejemplo, el sobre peso y la diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, como clase, los antipsicóticos típicos están relacionados efectos adversos del movimiento. El trabajo fue dirigido por la investigación de las bases lógicas que dan contemplaciones identificadas en relación con la restricción del receptor a los impactos antagónicos de la actividad anticolinérgica.

Como conclusión se estableció la importancia que los médicos de consideración esencial deben comprender los perfiles de impacto antipsicótico de manera individual de estos medicamentos. Deben ser conscientes del evento de los impactos desfavorables, cambiar o no cambiar los medicamentos en función de la situación (o trabajar con especialistas en el campo de la orientación de la acción), y se establecer cualquier secuela clínica posterior.

Elkis & Meltzer (2007) en su artículo “Esquizofrenia refractaria”, el objetivo del presente trabajo es auditar las diferentes partes de la esquizofrenia resistente en temas como definiciones, perspectivas clínicas, conexiones psicobiológicas, alternativas de tratamiento farmacológico y no farmacológico e indicadores de reacción al tratamiento. El método utilizado para el desarrollo de la investigación, fue mediante artículos científicos de Medline, entre otras fuentes científicas. Como conclusión el presente trabajo estableció que la esquizofrenia resistente influye en cualquier caso en el 33% de los pacientes con esquizofrenia y las mejores pruebas demuestran que la monoterapia con clozapina sigue siendo el pilar para el tratamiento de dicha enfermedad. La polifarmacia antipsicótica no está respaldada por las pruebas actuales y los últimos preliminares clínicos han demostrado que la ampliación de la clozapina con antipsicóticos no tiene ninguna ventaja sobre el placebo.

Asi mismo, Taylor, *et al* (2017) realiza un estudio, centrado las variantes de la neurotransmisión del glutamato en la esquizofrenia refractaria, llamado “Análisis farmacogenético de las variantes funcionales del gen del sistema de glutamato y la respuesta Clínica a la clozapina” cuyo objetivo fue establecer una correlación de la alternancia de este neurotransmisor con la farmacogenética de la actividad farmacológica de la clozapina, en la esquizofrenia anteriormente tratada con otros antipsicóticos. El método que se utilizó fue un análisis mixto, que le permitió establecer los fundamentos de la investigación mediante una revisión sistemática de la literatura. Junto a esto se analizaron los procedimientos de la herramienta Genotyping Standard (GMRS). La investigación obtuvo como resultado que la clozapina como monoterapia representa una mejora importante, frente a los otros antipsicóticos, relacionado a la alteración glutaminérgica, esto evaluado mediante la escala B.P.R.S, utilizada en Psiquiatría para evaluar pacientes con la afección.

Por otra parte Kate et al (2013), mencionan que la clozapina además de presentar efectos adversos como la agranulocitosis, también se debe tomar en cuenta el desarrollo de otras afecciones que son necesarias, ser tomadas en cuenta en el tratamiento semanal de la esquizofrenia

refractaria, de manera que así lo expone en su artículo “Trombocitopenia asociada a la clozapina”. El método utilizado fue mediante revisión bibliográfica, y como resultado se estableció que los niveles de los recuentos de plaquetas variaron de 45,450 / μL a 7,07,000 / μL durante el período de 16 ° semanas a 38 ° semanas de 200 mg / día de la terapia de la clozapina. Además el tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) condujo la anormalización del recuento de neutrófilos, pero la trombocitopenia persistió y resuelto espontáneamente después de 14 días.

Antecedentes nacionales

Bermúdez (2009) elaboró un programa Psicoeducacional, dirigido a los familiares de personas con la enfermedad de la esquizofrenia, del Hospital Nacional Psiquiátrico, este Programa Hospital Diurno, destaca que las familias son el apoyo principal en la rehabilitación de las personas con alguna enfermedad mental además de constituirse como el recurso más cercano para lidiar con la enfermedad y aprender a vivir con ella, hace énfasis en la necesidad de que la familia cuente con un recurso psicológico al alcance y de ayuda en la convivencia diaria.

Badilla (2012) en su trabajo de postgrado de especialidad en Psicología clínica, publicado por la Universidad de Costa Rica (UCR), llamado “Propuesta de caracterización de las necesidades sociodemográficas y psicológicas de los usuarios y usuarias que asisten a la clínica de la clozapina en la consulta externa del Hospital Nacional Psiquiátrico” donde su objetivo fue elaborar una propuesta de exploración y caracterización de las condiciones sociodemográficas, económicas, laborales, psicológicas, características diagnósticas y necesidades de los pacientes que son tratados en el programa de la clínica de la clozapina de la consulta externa del Hospital Nacional Psiquiátrico. Los resultados de esta investigación se dieron mediante entrevistas a especialistas en el tema, familiares de pacientes con el trastorno de la esquizofrenia, mediante revisiones bibliográficas, y utilizando el sistema SIS, para establecer las variables necesarias. Se concluyó con esto que la condición humana se comprende mediante el análisis total de los elementos que la integran, de ahí la importancia de una clínica integral.

Así mismo como lo menciona Ramírez Pérez (2016) en su artículo publicado “Manejo farmacológico del primer episodio psicótico de la esquizofrenia” señala que tanto la esquizofrenia, como otros trastornos psicóticos relacionados, pueden alterar significativamente el desarrollo

educacional y social de los individuos que lo padecen, por lo que en consecuencia de una detección temprana y tratamiento oportuno y adecuado pueden modificar los resultados a largo plazo. Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Nacional Psiquiátrico, mediante un estudio descriptivo. Su objetivo fue realizar un análisis sobre el manejo farmacológico del primer episodio en la esquizofrenia, donde se concluyó que no existe un guía terapéutica para este tipo de personas que padecen la enfermedad, y que la principal diferencia entre los antipsicóticos radica en su tolerabilidad. De igual manera que la clozapina mostró ser efectiva como tratamiento en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, siendo comparada con los efectos positivos de la clorpromazina.

Proyecciones

- Se pretende brindar una estandarización del proceso de prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina a nivel institucional, mediante la investigación de elaboración de protocolos internacionales de clozapina.
- Se procurara proporcionar una herramienta para todos los profesionales en salud involucrados en el abordaje de estos pacientes, como guía de orientación.
- Se pretende socializar el protocolo, para su acatamiento obligatorio a nivel de los servicios de farmacia de la CCSS.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Trastornos mentales

De acuerdo con la Organización de Mundial de la Salud el 28% de las personas a nivel mundial manifiesta o presenta alguno o varios trastornos mentales causados por una enfermedad de esta índole, produciendo incapacidad. El CIE-10 (Sistema de Clasificación de enfermedades) de este mismo órgano de la salud mundial, menciona que los trastornos mentales son un campo muy grande y diversificado de alteraciones psicológicas y conductuales que originan una anormalidad sobre las acciones, funciones y estructura del tejido cerebral. (Organizacion Mundial de la Salud (OMS), 2018).

Coronel (2016), categoriza las disfunciones cerebrales o trastornos mentales, según el tipo de disfunción, en este aspecto está:

- La disfunción cerebral primaria: se da en el caso de enfermedades o lesiones o daños que alteran la función cerebral de una forma directa y selectiva
- La disfunción cerebral secundaria: cuando otras patologías sistémicas o desórdenes orgánicos, son asociados al mal funcionamiento del cerebral.

A esto se le suma, lo que explica Solé (2013), que los trastornos mentales afectan diversos elementos de la personalidad. Expresándose con modalidades anormales del comportamiento en un amplio campo de respuestas a situaciones individuales y sociales. Así mismo caratcteriza los trastornos mentales por su sintomatologia, asociándolos directamente con la enfermedad, y su entorno socio-cultural.

- A. Alteraciones cognoscitivas: compromiso de la memoria reciente deterioro intelectual, mengua del juicio y la comprensión

- Alteraciones de la afectividad: disminución del manejo afectivo, con cambios rápidos del estado de ánimo
 - Síntomas básicos: propios de la patología, se desarrollan con las alteraciones del estado de la conciencia, mostrando dificultad para atención y desorientación en todas las esferas.
- B. Síntomas accesorios o facultativos: se basan en síntomas asociados de manera individual y social, se pueden presentar, pero otros casos suelen estar ausentes, estos son:
- Compensatorios: como mecanismo de adaptación, está el aislamiento, tendencia a dar mismas respuestas a preguntas diferentes, el orden exagerado y la fabulación.
 - Síntomas Neuróticos: ansiedad, depresión fobia y obsesiones
 - Síntomas psicóticos: pensamientos de forma espontánea, sin antecedentes o precipitantes de tipo paranoide con pseudopercepciones entre otros.

De forma que los trastornos mentales, pueden clasificarse con predominio de síntomas básicos o con predominio de sintomatología accesorio o facultativa. El objetivo primordial de la clasificación de los trastornos mentales se basa en la recolección de información médica. De este modo definiendo la clasificación y delimitando los conceptos permitirá a la investigación establecer un diagnóstico y un tratamiento adecuado, así como también para el seguimiento estudios científicos. (Pp.103, 105).

Debido a esto, se vuelve una necesidad inevitable y urgente conocer la prevalencia de los trastornos mentales y el portillo existente entre el tratamiento adecuado. El aumento del porcentaje de la carga de los trastornos mentales sobre las enfermedades mundiales, es de alta magnitud, equiparándose con enfermedades como el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Enfermedades como la demencia, la depresión, trastornos neurológicos, trastornos asociados al uso de sustancias y la esquizofrenia representan un 13% de las enfermedades mundiales. (Kohnl, *et al* 2015)

Esquizofrenia

Historia

La existencia de la enfermedad mental aunque es ambigua, el término de esquizofrenia es aún joven debido, a que el establecimiento del mismo data de no más de 100 años. Los síndromes de la enfermedad han despertado el interés de la comunidad científica de distintos campos de estudio. El incentivo principal de las investigaciones fue la percepción que tenían las personas sobre la enfermedad, debido a que se pensaba que el enfermo, en realidad no estaba enfermo, sino más bien, se debía a castigos divinos, posesiones demoniacas, tabúes, conjuros, entre otros. Ya que cursa con alteraciones de la conducta y el comportamiento. (López , Sanmillán, Cainet, & Olivares ,2015, p.12)

La necesidad de buscar un entendimiento completo sobre este tipo de trastorno, llevó a la eliminación de prácticas ortodoxas, debido a que en la antigüedad se utilizan técnicas físicas, e incluso la reclusión en centros médicos o manicomios, durante largos periodos de la vida del paciente e incluso por la perpetuidad. Es necesario mencionar autores, investigadores y científicos los cuales establecieron criterios fundamentales y extensas explicaciones sobre la expresiones clínicas de la enfermedad, los cuales son utilizados en la actualidad figuras como Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Benedict A. Morel y Karl Luwig Kahlbaum. (López , *et al*, 2015, p.12)

Otros aportes fueron, el establecimiento del psicoanálisis, el cual fue creado por Sigmund Freud 1900, esto fue el preámbulo, para que 1911 Bleuer rompió este punto muerto estableciendo una nueva conceptualización del problema e introducción de terminología esquizofrenia para reemplazar la demencia temprana, que incluye la atonía de la conexión entre pensamientos, sentimientos y comportamientos con síntomas secundarios. Delirios, alucinaciones y trastornos del comportamiento. Por él la esquizofrenia se considera tanto una enfermedad como una reacción psicopatológica, un síndrome mental. De modo que le permitió comprender que algunos pacientes se iban a deteriorar y otros a recuperar con su defecto o sin él. (López , *et al*, 2015, p.14)

Amador & Bosch, (2014) menciona que la esquizofrenia recibe su nombre de como la conocemos hoy, gracias a Eugen Bleuer, quien instituyó este término para definir a los pacientes que antes eran caracterizados como demoniacos (Poseídos por demonios o espíritus). Esto fue vital porque al tener un nombre para caracterizar la enfermedad, se empezó a investigar los síntomas y

posteriormente a tener la opción de caracterizar mejor y de manera más exacta las patologías. Además, cuando se le dio un nombre, se caracterizó en ese momento como una enfermedad y lo que comprendía. (p.7)

Es aquí donde la investigación innovadora y lógica es de esencial importancia para decidir las causas y resultados de la esquizofrenia. También se comenzó a señalar la sintomatología que era básica en los individuos que experimentaban la enfermedad. En consecuencia, esto hizo que la sociedad entendiera que había otra enfermedad y que había que curarla, solucionarla, ayudar o aliviar los síntomas de la enfermedad, y no descartar y despreciar a estos individuos, como se había hecho hasta esa fecha. Esto permitió la inclusión de la farmacología como herramienta primordial, para combatir las alteraciones y manifestaciones producidas por este síndrome. (Amador *et al*, 2014, p. 11)

Definición de esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad o un conjunto de problemas que se describen como desórdenes de tipos cognoscitivos, emocionales y psicológicos, llenos de sentimientos e influencias sociales perturbadoras, que producen graves complicaciones a nivel de integración social. La esquizofrenia ha sido clasificada como una enfermedad multicausal con elementos hereditarios, naturales y componentes sociales. Entre estos componentes se encuentran el acompañamiento de enfermedades, tales como enfermedades virales durante la incubación, el sexo, la edad, el bienestar económico, el estado conyugal y el abuso de sustancias. (Espinoza, *et al*, 2015, p. 10)

Por otra parte, Badilla (2012), define la esquizofrenia como un síndrome mental que afecta a individuos de todas las clases sociales. El comienzo puede ser súbito o cauteloso, sin embargo una gran parte de los sujetos muestran algunas cualidades preliminares de manera lenta y progresiva, por ejemplo, desconexión o retraimiento social, pérdida de interés en la investigación o el trabajo, decaimiento de la limpieza y el orden, conducta inusual y enojo e indignación descontrolada. Destaca que la enfermedad se introduce igualmente en los dos tipos de géneros, y además llama la atención que esta afección influye en el 1% del número de habitantes de cualquier población. (p.24)

Dicho de otro modo, y de acuerdo con Amador *et al*, (2014) donde mencionan que la Organización Mundial de la Salud, por medio de la Clasificación Mundial de las Enfermedades en su décima edición (CIE -10) en 2002 define a la esquizofrenia de la siguiente manera:

Como un trastorno caracterizado por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, en caso de las últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación. En general se conservan la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros y pueden presentarse ideas delirantes en torno a la existencia de fuerzas naturales o sobrenaturales capaces de influir, de forma a menudo bizarra, en los actos y pensamientos del individuo afectado. Este se siente el centro de todo lo que sucede.

Son frecuentes las alucinaciones, especialmente las auditivas, que pueden comentar la propia conducta o los pensamientos propios del enfermo. Suelen presentarse además otros trastornos de la percepción: los colores o los sonidos pueden parecer excesivamente vividos o tener sus cualidades y características alteradas y detalles irrelevantes de hechos cotidianos pueden parecer más importantes que la situación u objeto principal.

En el trastorno del pensamiento característico de la esquizofrenia los aspectos periféricos e irrelevantes de un concepto, que en la actividad mental normal están soterrados, afloran a la superficie y son utilizados en lugar de los elementos pertinentes y adecuados para la situación. Así el pensamiento se vuelve vago, elíptico y oscuro y su expresión verbal es a veces incomprensible.

Son frecuentes los bloqueos e interpolaciones en el curso del pensamiento y el enfermo puede estar convencido de que un agente extraño está grabando sus pensamientos. Las características más importantes de la afectividad son la superficialidad, su carácter caprichoso y la incongruencia. La ambivalencia y el

trastorno de la voluntad se manifiestan como inercia, negativismo o estupor. Pueden presentarse también síntomas catatónicos. (Pp.7-8)

Como conclusión podemos mencionar que posteriormente, y a partir de todos los datos adquiridos, podemos suponer que la esquizofrenia es una enfermedad mental que influye regularmente en el individuo y es de larga duración, por lo que tiene un carácter persistente. Los efectos secundarios que retratan la esquizofrenia son manifestaciones positivas, e indicaciones negativas; es una enfermedad que tiene algunas variantes las cuales se explicaran más adelante.

A nivel nacional, Díaz (2018), explica de manera concreta la definición de esquizofrenia, con la cual establece que la esquizofrenia, es un problema mental grave que influye en más de 21 millones de individuos en todo el mundo. El 1% del total de la población experimenta esquizofrenia. Además, se espera que haya 50.000 personas con esquizofrenia en el país. En vista de las tasas establecidas por la OPS para la población, oscilando entre el 1% y el 1,5% sin tratamiento se relaciona con una impresionante incapacidad de ejecución instructiva y laboral. La esquizofrenia es el motor fundamental de discusión en las administraciones del Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí (HNP), donde el 30% de las confirmaciones anuales son por esta enfermedad. (p.35)

Epidemiología

La esquizofrenia, es considerada una auténtica problemática mental, es una importante afección sanitaria general, en todo el mundo, su incidencia se evalúa actualmente entre el 0,5 y el 1%, con aproximadamente 24 millones de personas en el planeta que experimentan esquizofrenia tarde o temprano en sus vidas. Además, debido a su cronicidad, su frecuencia es moderadamente baja, alrededor de 15,2 por cada 100.000 ocupantes cada año. La esquizofrenia se encuentra entre las diez enfermedades que abordan un peso mundial en cuanto a la afectación de la salud y, en cuanto a la incapacidad de cambiar los años de vida perdidos, ocupa el cuarto de enfermedades que más diagnósticos positivos arroja. (Ojeda, 2012,p.68)

Epidemiología a nivel nacional

El Ministerio de Salud, en 2012 mediante su informe a la OPS, destacó la incidencia de los trastornos mentales a nivel nacional, respecto a la conducta y frecuencia de las afectaciones mentales, la información proviene de las fundaciones públicas y privadas, a través del Sistema de

Vigilancia de la Salud y se compara con el año 2013 (cifras fundamentales para todos los casos). Al igual que en el 2013, en cuanto a esquizofrenia se registraron 215 casos y la zona más influenciada es San José con 113 casos. Para la agitación bipolar sumó 152 casos y el grupo etario más influenciado es el de 70 a 74 años. Luego, en 2013 se contabilizaron 41.576 nuevos casos de abatimiento. El 74% son mujeres, lo que podría estar relacionado con el comportamiento agresivo en el hogar, la falta de trabajo, la ausencia de admisión de métodos monetarios o la obligación. (Ministerio de Salud, 2012)

Díaz (2018), describe el perfil epidemiológico de los pacientes con esquizofrenia los cuales han sido hospitalizados, así como también lo común de la enfermedad, para que se utilice como guía para la planificación en el tratamiento de la esquizofrenia en Costa Rica. El perfil epidemiológico mostró, que el perfil es de un hombre de edad promedio de 37,6 años, soltero, con un nivel de educación secundaria o superior con educación auxiliar o avanzada, viviendo en el clima familiar, latente por su enfermedad y con un desarrollo de su patología solo con consulta psiquiátrica, que igualmente da algún nivel de relación con la utilización de sustancias psicoactivas, particularmente tabaco, licor y cannabis. (p.42)

Síntomas de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición desconcertante y heterogénea que se caracteriza por la presencia de diferentes aspectos intelectuales y sociales. Normalmente se trata de un problema mental extremo con ramificaciones críticas para la persona. Alrededor del 20% tiene efectos secundarios continuos y algún tipo de incapacidad, por último para la sociedad más del 80% tiene indicaciones persistentes: no pueden trabajar y fallecen años antes de la edad promedio normal del resto de la población. (Cheng & Montero, 2019, p.19)

Miret,*et al* (2016), hacen incapie en la importancia de la representación sintomática de la psicosis esquizofrénica, la cual se ha fundado esencialmente en la investigación de sus indicaciones clínicas y en la representación de la cuestión de la sintomatología clínica y la representación nuclear que se han combinado en designio indicativo fijado en los supuestos indicios secundarios positivos y negativos, que, posteriormente y desde una metodología dimensional, se extenderían a la sintomatología desajustada, emocional, motriz e intelectual. Probablemente, la principal

explicación que esconde esta realidad es que esta sintomatología clínica permite fundamentar un objeto de estudio clínico.(p.112)

Una parte de estos efectos secundarios puede igualmente ser conocedora de condiciones no relacionadas con la manía: abuso de sustancias, condiciones de comportamiento, ocasiones desagradables, instancias extremas de problemas mentales (por ejemplo ciertos abatimientos del tipo de la locura), minutos de cambio. No obstante, puede tener una construcción inesperada en comparación con la psicosis, por lo que el tratamiento debe ser totalmente diferente, por lo que las manifestaciones referidas no establecen ninguna prueba definitiva. Se sugiere que sea analizado por un profesional capacitado experto en la materia.(Palma *et al*, 2011,p.17)

Síntomas positivos

Es así, como Ortiz (2013), detalla sobre sintomatología positiva y resalta que está separada por los agravantes perceptivos, como las ensoñaciones, los caprichos y las fantasías. Las influencias perturbadoras perceptivas más reconocidas, llamadas viajes mentales, son frecuentemente audibles, visuales y sustanciales. Así, la distinción de las fantasías verbales sonoras es la perdurabilidad a lo largo del día, desvaneciéndose sólo durante los largos tramos de descanso, inequívocamente a los viajes mentales que se producen en las episodios de psicosis emocionales que son irregulares y breves.(p.23)

Una de las características particulares de este tipo de viaje mental escuchable sobre las manifestaciones de la voluntad en general son críticos, acusadoras, insultantes, comprometedoras, amenazantes burlonas y molestas. Es normal que los pacientes profesen oír sus propias contemplaciones de forma remota en palabras o que las oigan repetidas en voz alta. Merece la pena referir que algunos pacientes experimentan los efectos negativos de las impresiones emocionales, donde ven que los demás conocen sus consideraciones y pensamientos para ser comunicados y desvelados, por lo que dan impresiones opcionales al paciente esquizofrénico, este es uno de los elementos por los que los pacientes se someten a la auto o heteroagresión. (Ortiz , 2013.p 25)

Las indicaciones positivas se aluden como seguras a la luz del hecho de que son prácticas adicionales que no se ven típicamente en individuos sanos. Para ciertos individuos, estos efectos secundarios viajan en todos los sentidos. Para otras personas, las indicaciones se equilibran después

de algún tiempo. Estos efectos secundarios pueden ser graves, a pesar de que en diferentes ocasiones, no son reconocibles. Los efectos secundarios positivos incluyen:

1. Desvariaciones mentales: cuando un individuo ve, oye, huele, saborea o siente cosas que no son auténticas. Numerosos individuos con este problema oyen voces. Los individuos que oyen voces pueden haberlas oído durante bastante tiempo antes de que sus seres queridos reconozcan que tienen un problema.
2. Fantasías: cuando un individuo acepta cosas que son falsas. Por ejemplo, un individuo puede aceptar que los individuos de la radio o la televisión están hablando directamente con la persona en cuestión. De vez en cuando, los individuos que tienen sueños pueden aceptar que están en peligro o que otros intentan hacerles daño.
3. Problemas de pensamiento: cuando un individuo tiene perspectivas peculiares o tontas. Los individuos con problemas de pensamiento pueden tener dificultades para ordenar sus cavilaciones. De vez en cuando un individuo deja de hablar en una idea o inventa palabras incoherentes.
4. Problemas de desarrollo: cuando un individuo muestra desarrollos corporales extraños. Puede repetir ciertos desarrollos una y otra vez, conocidos como estereotipias. En el otro límite, puede dejar de moverse o de representar algún tiempo, una condición poco común llamada colapso mental. (The National Institute of Mental Health Information, 2016)

No cabe duda, que es importante observar que los indicios ideacionales son efectos secundarios explícitos de la esquizofrenia. Ya que se da como una relación a un discernimiento pasional donde el paciente tiene la impresión de una circunstancia molesta o comprometedora, de modo que la visión delirante se esfuerza por ofrecer un significado o comprensión a dicha circunstancia.

Síntomas negativos

Son aquellas prácticas que el paciente no realiza y que los individuos sin el problema realizan de forma constante, por ejemplo, pensar de forma fluida y coherente. Los sentimientos hacia los demás, en general, se confunden con indicios de pereza o de una conducta terrible, por ejemplo: distanciamiento, ausencia de energía, ausencia de alegría, insociabilidad. Los jóvenes con esquizofrenia pueden resultar inertes y parecer desmotivados. Parecen perder el interés y la

inspiración y pueden dejar de lavarse o de ocuparse de sí mismos de forma adecuada. Por regla general, no pueden concentrarse en una tarea o en el estudio. (Badilla, 2012, p.28)

Siguiendo la misma línea de investigación de los síntomas negativos Becerra *et al* , (2018), detallan que por otra parte, los efectos secundarios negativos se manifiestan en los gestos de calidez, estos sentimientos se manifiestan en la voz y en las miradas; al igual que la decepción con la vida, la disminución del discurso, los desafíos para iniciar algún trabajo y mantenerlo hasta su finalización. Por lo general, los indicios son de una gravedad adecuada para causar preocupación, tanto en casa como en la escuela. (p.13)

Los indicios "negativos" aluden al retraimiento social, a la dificultad para mostrar los sentimientos o a los problemas para trabajar con normalidad. Las personas con manifestaciones negativas pueden necesitar apoyo en las tareas cotidianas. Las manifestaciones negativas incluyen:

- Discurso arrastrado
- Ausencia de mirada, como una sonrisa o una mueca
- Problemas para sentirse alegre
- Problemas para organizar y mantener una acción, por ejemplo, ir al supermercado
- Hablar poco con los demás, en cualquier caso, aún es necesario comunicar algo significativo

Las manifestaciones negativas son más difíciles de percibir como una característica del síndrome y pueden confundirse con la desdicha o con otros problemas. (The National Institute of Mental Health Information, 2016)

Síntomas cognitivos

Entre los efectos secundarios intelectuales están las insuficiencias en el ciclo psicológico el que hay una comunicación entre los datos conseguidos o vistos y a partir de ello decidir, de modo que presenta, ausencia de fijación o consideración, y declive cognitivo, donde en su mayor parte bombardea la memoria de funcionamiento o memoria de trabajo, ya que en general no recordará los datos recién estudiados para realizar una tarea. (Becerra *et al*, 2018, p.14)

Ortiz (2013), sugiere que las manifestaciones intelectuales son difíciles de ver, pero pueden dificultar que un individuo mantenga una tarea o se maneje por sí mismo. El grado de

capacidad intelectual es probablemente el mejor marcador de la capacidad de un individuo para mejorar el trabajo en general. Con frecuencia, estos efectos secundarios se identifican justo cuando se realizan pruebas explícitas. Las indicaciones intelectuales son:

- Problemas para preparar los datos para la dinámica.
- Dificultades para utilizar los datos después de aprenderlos
- Problemas para concentrarse.(p.27)

Figura N° 1. Síntomas positivos y negativos DMS-V

Síntomas básicos <i>CO</i> gnitivo- <i>PER</i> ceptuales (<i>COPER</i>)	Síntomas básicos <i>CO</i> gnitivo <i>DIS</i> turbances (<i>COGDIS</i>)
Interferencia del pensamiento	Incapacidad de dividir la atención
Perseveración del pensamiento	Interferencia del pensamiento
Presión del pensamiento	Presión del pensamiento
Bloqueo del pensamiento	Bloqueo del pensamiento
Alteración del habla receptiva	Alteración del habla receptiva
Capacidad disminuida de la discriminación entre ideas/percepción, fantasías/recuerdos	Alteración del habla expresiva
Ideas de referencia inestables	Ideas de referencia inestables
Desrealización	Alteraciones del pensamiento abstracto
Alteraciones de la percepción visual (excluyendo hipersensibilidad a la luz o visión borrosa)	Atracción de la atención por detalles del campo visual
Alteraciones de la percepción auditiva (excluyendo hipersensibilidad a sonidos)	
Criterio: Presencia de al menos uno de los 10 síntomas básicos mencionados con una puntuación SPI-A ≥ 3 dentro de los 3 últimos meses y con un inicio ≥ 12 meses	Criterio: Presencia de al menos 2 de los 9 síntomas básicos mencionados con una puntuación SPI-A ≥ 3 dentro de los 3 últimos meses

SPI-A: Schizophrenia Prediction Instrument-Adult version.

Nota: (Miret, et al , 2016)

Fases de la esquizofrenia

Con respecto a los síntomas y fases de la esquizofrenia Cheng *et al* ,(2019), recalcan que debido a su cronicidad, es fundamental saber cómo se ajustan las manifestaciones de la esquizofrenia según la etapa en la que nos encontremos, para poder supervisar y adaptarnos mucho mejor a la enfermedad, y definitivamente mantenernos alejados de futuros retrocesos o brotes maníacos. Acontinuacion se mencionan las fases y se describen de manera puntual, estas etapas son:

Etapa prodrómica: En este periodo de la esquizofrenia el individuo comienza a encontrar los indicios primarios antes de la etapa intensa. Es quizás el principal periodo de la esquizofrenia, ya que permite adelantarse a los retrocesos y no entrar en un periodo intenso de la enfermedad. Las manifestaciones de la esquizofrenia en la etapa prodrómica cambian extraordinariamente de un individuo a otro, sin embargo cada individuo tiene sus propios efectos secundarios que

generalmente se repiten en cada etapa prodrómica. Las manifestaciones más reconocidas de la esquizofrenia en la etapa prodrómica son:

- Agravaciones alimentarias, ordinariamente pérdida de hambre.
- Alteración de los horarios (cenar, acostarse, levantarse)
- Problemas de fijación.
- Dificultades para descansar, falta de sueño.
- Desaliento y problemas.
- Pensamiento obsesivo
- Deja de ver a los compañeros.
- Inclínación a segregarse, a encerrarse en su habitación.
- El individuo se siente mal sin explicación evidente.
- Empieza a creer que los individuos se ríen o le critican.
- Deja de apreciar las cosas.
- Se siente inútil.
- Está significativamente más aprensivo y fomentado durante el día. (Montaño, *et al*, 2013, p.93) **Fase aguda (o de emergencia):**

Fase aguda (o de emergencia): Durante esta etapa, los pacientes tienen efectos secundarios extremadamente locos, como ensoñaciones y adicionalmente visualizaciones de la mente, y un razonamiento seriamente confuso. Indicaciones, como fantasías o potencialmente visualizaciones, y razonamiento seriamente disperso, y son en su mayor parte incapaces de concentrarse realmente en sí mismos de forma adecuada. Las indicaciones negativas también se agravan con frecuencia. (Ministerio de Salud y Consumo de España, 2011,p.73)

Fase de estabilización (o post-emergencia): Durante esta etapa, manifestaciones maníacas intensas disminuyen. La duración de esta etapa puede ser de medio año o más. Después mediante el uso de fármacos, por lo que el tratamiento y la intervención de estrategias mentales son vitales para que el individuo no se estanque en una etapa persistente y pueda comprender lo que le ha ocurrido y, sobre todo, cómo prevenirlo en eventos futuros. (Ministerio de Salud y Consumo de España, 2011,p.73)

Fase estable o asintomático(o de mantenimiento): Este es el estadio que cada especialista intenta establecer en la esquizofrenia y trata de dar elementos tanto al paciente como a la familia para que este estadio se mantenga durante toda la enfermedad. Hay que tener en cuenta que se trata de un estadio totalmente factorial a nivel sintomatológico dentro de las personas. Es concebible que un individuo no muestre indicaciones evidentes, mientras que otro siga mostrando algunos efectos secundarios lamentables en una estructura más leve. Sea como fuere, esta etapa lamentablemente no se mantiene para siempre, y después de esta etapa la etapa prodrómica aparecería una vez más, y después de esto, la emergencia, la etapa restante, asintomática y de vuelta al principio. (Badilla, 2012, p.31)

Etiología de la esquizofrenia

No se conocen las razones de la esquizofrenia, pero los especialistas creen que una mezcla de cualidades hereditarias, la ciencia del cerebro y el ambiente contribuyen al avance de este problema. Las dificultades con ciertos elementos sintéticos del cerebro que se producen normalmente, por ejemplo, las sinapsis llamadas dopamina y glutamato, pueden contribuir a la esquizofrenia. Las imágenes del cerebro muestran contrastes en la construcción de la mente y el sistema sensorial focal de los individuos con esquizofrenia. Aunque los analistas no están seguros del significado de estos cambios, demuestran que la esquizofrenia es un comportamiento disfuncional. (Aguilar, 2011, p. 131)

Por otra parte, Becerra *et al*, (2018) establecen una relacion entre factores genéticos y defectos a nivel de neurotransmisores, detallando que en cuanto a las razones de esta patología, se atribuyen a la localización cromosómica 22q11 y a la ocultación de la prolina deshidrogenasa, una proteína que se utiliza en la biotransdormacion de Prolina y Arginina, relacionada con la condición de DiGeorge con una alta inclinación en problemas de demencia. Asimismo, deben considerarse variables bioquímicas, aludiendo a la abundancia de movimiento de la dopamina, sinapsis a la que se atribuyen algunos indicios seguros, entre otros como la serotonina, la noradrenalina y el GABA3.(p.116)

Asimismo, los factores psicosociales que aluden a los desafíos de la etapa inicial identificados con la consideración materna defectuosa o inquieta. También, aluden a factores neuropatológicos que se identifican con el funcionamiento de las proyecciones frontales el tercer

ventrículo y los ventrículos laterales, la pérdida del equilibrio mental ordinario y el grosor neuronal, que normalmente cambia de tamaño, o los gestos cálidos en el hipocampo, la amígdala, el parahipocampo y algunas amígdalas, el giro parahipocampal y, de vez en cuando, de los ganglios basales. (Becerra & Rojas , 2018, p. 116)

Siguiendo en la misma área de estudio González y Pacheco (2008) citados por Badilla (2012), sugiere y explica las causas probables de la esquizofrenia, planteando como objetivo de la investigación detallar las variables relacionadas en pacientes a los que se les ha determinado con esquizofrenia de modo que los clasifica de la siguiente manera:

- De origen genético: Los cromosomas han sido relacionados con la etiología de la enfermedad, los más frecuentemente atrapados han sido el brazo largo de los cromosomas 5, 6, 11, 18 y el brazo corto del cromosoma 19 y el cromosoma X.
- De origen biológico: Surge la teoría dopaminérgico en la que se recomienda que la infección se debe a una hiperactividad del marco dopaminérgico, además se expone que la noradrenalina, la serotonina y el GABA pueden estar igualmente incluidos.
- De origen psiconeuroinmunológico: recomienda que se comunique como una disminución del grado de interleucina-2, células T, disminución del número de linfocitos y anticuerpos cerebrales.
- Origen psicosocial: también se ha investigado la teoría de la crianza deficiente, que podría provocar esquizofrenia, una madre esquizofrenógena y la incertidumbre de los mensajes paternos. Además se ha investigado la probabilidad de que las razones de la esquizofrenia puedan estar en las heridas creadas en el periodo perinatal.(p.25)

Una sucesión que va desde los minutos prodrómicos hasta la fundación de la problemática esquizofrénica y su consiguiente avance. En esta línea, se piensa en dos momentos significativos: el principal, que incorpora las etapas iniciales de la psicosis, y el segundo, los diversos períodos de la dificultad esquizofrénica... Esta disposición permite dividir estos minutos en las etapas que se describen a continuación:

- Etapas iniciales de la psicosis, que incorporan el estado mental de alto riesgo o etapa prodrómica, la etapa de escena de locura principal y la etapa de recuperación y período básico.
- Períodos del problema de la esquizofrenia, que incorporan una etapa intensa, una etapa de adaptación, y una etapa de último período de adaptación y una etapa de último período estable. (Ministerio de Salud y Consumo de España, 2011)

En consecuencia, al pensar en la historia y el curso normal de la esquizofrenia, no se puede ignorar todo el análisis que se ha realizado en los últimos años y que nos permite establecer una sucesión que va desde los minutos prodrómicos hasta la fundación de la problemática esquizofrénica y su consiguiente desarrollo.

La esquizofrenia, junto con la enfermedad esquizoafectivo, estructura un conjunto de trastornos imprevisibles y heterogéneos de etiología incierta. Es en general persistente, con escenas descritas por cambios extremos por graves cambios de pensamiento, perspicacia y lenguaje, influyendo en las conexiones sociales, afectividad y discernimiento de los pacientes. En muchos pacientes, se manifiesta en su mayor parte en torno a los largos periodos de juventud más recientes, en cualquier caso, puede surgir en cualquier fase de la vida, con una frecuencia de alrededor del 1% de predominio

Diagnóstico de la esquizofrenia

La confirmación de la enfermedad se realiza en función de las normas del DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) o las de la CIE-10 (Clasificación Internacional de la Enfermedades, decima versión). Hasta el momento, no existe ningún biomarcador o centro de investigación, imagen o prueba de laboratorio para afirmar el hallazgo, este debe hacerse con una historia longitudinal y la investigación del cuadro clínico actual. (Cheng *et al*, 2019,p.83)

El reconocimiento y el tratamiento tempranos beneficiarán al paciente con esquizofrenia, no obstante, es imperativo subrayar la exigencia de un hallazgo preciso que cumpla con cada una de las medidas consideradas en el DSM-V y la CIE-10. De lo contrario, habría un número crítico de falsos positivos, lo que haría que el tratamiento provocara una agonía inútil para el paciente y,

tal vez, para la familia, social y sorprendentemente cercana. Así mismo los criterios anteriormente mencionados, son descritos en la figura 3 y 4. (Montealegre, 2016)

Figura N° 2. *Criterios de diagnóstico emitidos por la DMS-V para la esquizofrenia*

Tabla 1.- Criterios para diagnosticar esquizofrenia según el DSM-IV-TR

A. Síntomas característicos: dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presentes durante una parte significativa de un período de un mes (o menos si se trata con éxito).

- (1) Ideas delirantes
- (2) Alucinaciones
- (3) Lenguaje desorganizado
- (4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- (5) Síntomas negativos

B. Disfunción social/laboral: durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en llegar al nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses ha de incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista A, presentes de forma atenuada.

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado por: 1) no ha habido ningún episodio depresivo, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: el trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Nota: (Asociación Española de Psiquiatría, 2013)

Figura N° 3. Criterios de diagnóstico emitidos por la CIE-10 para la esquizofrenia

Tabla 2.- Criterios para diagnosticar esquizofrenia según la CIE-10
Síntomas 1. Eco, robo, inserción o difusión del pensamiento 2. Ideas delirantes de control, influencia o pasividad, o ideas delirantes extrañas de otro tipo y percepción delirante 3. Alucinaciones auditivas que comentan la conducta del paciente, que discuten entre ellas o con un significado similar. 4. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, como las de identidad religiosa (...) 5. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente. 6. Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos. 7. Manifestaciones catatónicas, como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor. 8. Síntomas "negativos" como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, embotamiento o incongruencia afectiva. Ha de quedar claro que estos síntomas no se deban a depresión o a medicación neuroléptica. 9. Un cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta de objetivos, ociosidad y aislamiento social. Pautas para el diagnóstico Presencia como mínimo de un síntoma muy evidente, o dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos del uno al cuatro; o síntomas de al menos dos de los grupos del cinco al ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más. El síntoma 9 de la lista precedente se aplica sólo a la esquizofrenia simple y ha de estar presente al menos un año. El diagnóstico de esquizofrenia no se tendrá que hacer en presencia de síntomas depresivos o maníacos relevantes, a no ser que los síntomas esquizofrénicos claramente se iniciasen antes del trastorno afectivo. (...)Tampoco se tendría que diagnosticar esquizofrenia en presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante una intoxicación por sustancias psicotropas o una abstinencia de las mismas. Formas de evolución ➤ Continua ➤ Episódica con déficit progresivo ➤ Episódica con déficit estable ➤ Episódica con remisión ➤ Episodio único, remisión incompleta ➤ Episodio único, remisión completa

Nota: (Asociación Española de Psiquiatría, 2013)

Por otra parte, Badilla, (2012) realaciona el diagnóstico de la esquizofrenia como una condición que se analiza con base en una evaluación mental cautelosa, que incorpora el conjunto de experiencias que el paciente puede dar al igual que el subgrupo familiar o diferentes personas, lo mismo que una evaluación psicológica. No hay pruebas de laboratorio o de imagen para afirmar la enfermedad, estas se utilizan simplemente para descartar afecciones de tipo biológico. De esta manera, se necesita que el clínico sea eficiente en su examen semiológico, ya que será el único instrumento que permitirá la determinación.(p.8)

Sumado a esto, se debe tomar en cuenta que el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia debe hacerse con otras afectaciones mentales, con problemas biológicos, así como con problemas nocivos. En lo que respecta a las afectaciones mentales, se debe diferenciar entre confusión esquizoafectiva; problema lleno de sentimientos con puntos destacados de locura; confusión esquizofreniforme; problema de locura breve; agitación caprichosa; problema formativo significativo; condición de comportamiento esquizotípico, esquizoide o sospechoso; problemas marginales; psicosis de locura; psicosis disociativa y psicosis puerperal. (Ministerio de Salud y Consumo de España, 2011, p.44)

La conclusión diferencial aludida de los cuadros naturales debe hacerse con los tumores cerebrales (frontales, malignos); la enfermedad de proyección fugaz; la epilepsia; la encefalopatía-encefalitis vírica; los abscesos mentales; la postencefalitis; la tirotoxicosis; la porfiria irregular intensa; y la porfiria intensa; y el problema de locura o demencia.. (Ministerio de Salud, 2012)

Tipos y subtipos de la Esquizofrenia

Para un buen tratamiento y mejora de la enfermedad, es fundamental analizar y distinguir con precisión el tipo de esquizofrenia que tiene el paciente. Ya que el tratamiento, la estimación y el avance pueden ser diversos según el tipo de esquizofrenia. (Ojeda , 2012) destaca la clasificacion de los cuatro subtipos principales de esquizofrenia establecidos por la CIE-10.

- **Paranoide:** El rasgo principal comprende la presencia de fantasías manifiestas de delirios y pensamientos audibles sin alteraciones claras de la afectividad, del lenguaje y sin mostrar una conducta mental relacionada. Por lo general, las fantasías son de maltrato, de parcialidad o de ambos, sin embargo, también es habitual que las fantasías se identifiquen

manifestaciones relacionadas que incorporan el malestar, la indignación, el retraimiento y la inclinación a contender. En general, el comienzo será más tardío que en otros tipos de esquizofrenia y las manifestaciones particulares pueden ser más constantes a largo plazo.

- **Hebefrénica o Desorganizada:** Los aspectos más destacados , son el lenguaje confuso, la conducta confusa y las influencias perturbadoras de los sentimientos. Puede haber pensamientos y visualizaciones absurdas, pero normalmente no se coordinan en torno a un tema inteligente. Los aspectos más destacados relacionados incorporan el ceño fruncido, y peculiaridades sociales. Este subtipo está típicamente conectado con una etapa inicial y un curso constante, donde existe predominio de los síntomas negativos.
- **Catatónica:** El componente fundamental es una agravación psicomotriz que puede incorporar el estado fijo, la acción desmesurada del motor, el negativismo escandaloso, el mutismo o la idiosincrasia del desarrollo voluntario. El movimiento desmesurado del motor parece, a todas luces, carecer de propósito y no se ve afectado por las mejoras externas. Puede ir desde el mantenimiento de una postura inflexible frente a cualquier empeño por conmovirse hasta la recepción de posturas peculiares o indecorosas. Para analizar este subtipo, la imagen debe cumplir inicialmente con cada uno de los estándares de la esquizofrenia y actualmente no ser razonable por diferentes causas o enfermedades.
- **Simple:** La esquizofrenia básica es uno de los subtipos de esquizofrenia en el que las manifestaciones positivas (fantasías y delirios mentales) son insignificantes y en el que sobresalen diferentes cambios. Se describe por un debilitamiento engañoso de las capacidades mentales y el efecto entusiasta (impedimento psicomotor, ausencia de acción, embotamiento emocional, desapego y ausencia de impulso, calidad del lenguaje devastado o sustancia, correspondencia no verbal arruinada, limpieza individual debilitada y comportamiento social entre otros) durante más de un año, sin embargo, sin las indicaciones positivas regulares de la psicosis. Cada una de estas

manifestaciones potenciales sugiere un deterioro crítico del movimiento laboral o escolar y modificaciones en las conexiones cercanas al hogar.(p.7)

Esquizofrenia refractaria

Definición

La idea de la esquizofrenia resistente o refractaria al tratamiento, y en esta línea de desarrollo y desintegración impotente, se conoce desde los principales retratos del delirio de Kraepelin y (Bleuler, 1911). Estos investigadores expresaron que del 20 al 30% de los pacientes presentan este carácter evolutivo. Así mismo según, Cerdán (2011), existe un amplio acuerdo entre los especialistas en que el 33% de los pacientes con esquizofrenia evolucionarán bien, un tercio posterior soportará un enorme impedimento en su satisfacción personal y un tercio mostrará un avance desintegrador o destructor con un grado innegable de dependencia y molestia del entorno familiar. (p.24)

Desde una perspectiva simplemente clínica, los especialistas comprenden la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia como una incapacidad con aspectos esenciales, psicosociales, y que continúa a pesar de algunos preliminares del tratamiento satisfactorio en cuanto a dosis, plazo y cumplimiento de la terapia farmacológica. En este sentido, cada uno de los componentes de la esquizofrenia puede sumarse a trabajar localmente de forma indefensa, incluyendo incansables efectos secundarios positivos, negativos, y emocionales: resultados de la droga, impedimento psicológico, y síntomas de la droga, a la discapacidad intelectual y las prácticas problemáticas.(Elizagarate *et al*, 2011,p.18)

Cervera et al, (2014) menciona, que en la práctica clínica, se utilizan tres términos para describir a los pacientes esquizofrénicos que no mejoran con la prescripción de antipsicóticos: oposición al tratamiento, refractaria al tratamiento y no respondedor. Cabe destacar que la resistencia de la terapia no es igual a la cronicidad, la gravedad o la realidad. Se deben tener en cuenta elementos, para determinar a un paciente con esquizofrenia refractaria o resistente al tratamiento, los cuales son:

- independientemente de que la esquizofrenia sea primaria o secundaria:

- independientemente de la naturaleza de la esquizofrenia
- independientemente de antecedentes marcados por el consumo de sustancias.
- consistencia y tolerancia de los fármacos
- la presencia de signos neurológicos menores.

El modelo más generalmente reconocido para caracterizar la oposición al tratamiento en la esquizofrenia fue utilizado por primera vez por Kane et al, en 1988 para un preliminar clínico multicéntrico con clozapina. Inicialmente, estos modelos incorporan los aspectos más importantes. Estos se describen en la siguiente figura. (Cervera *et al*, 2014)

Figura.5. Criterios de Kane para la Esquizofrenia refractaria

Criterios longitudinales:
Historia clínica de tratamientos en los últimos 5 años: • Sin un buen nivel de funcionamiento. • 3 ensayos de tratamientos con APS de al menos dos familias distintas durante al menos seis semanas con dosis equivalentes a 1.000 mg/día de clorpromazina sin mejoría significativa.
Criterios transversales:
• BPRS ≥ 45 y CGI ≥ 4. • Puntuación ≥ 4 en al menos dos de los siguientes ítems del BPRS: desorganización conceptual, pensamientos inusuales, conducta alucinatoria y suspicacia. • Fracaso en la reducción de un 20% del BPRS además de un BPRS ≥ 35 o un CGI ≥ 3 tras tratamiento con haloperidol 60 mg/día.

Nota: (Elizagarate *et al*, 2011, p.47)

En la inscripción preliminar de la clozapina, Kane et al, propusieron normas minuciosas para caracterizar la obstrucción del tratamiento en pacientes esquizofrénicos, que incorporaban la incapacidad del paciente para la reacción a tres antipsicóticos únicos a dosis elevadas. No obstante, el examen posterior mostró que la incapacidad de reaccionar a 2 antipsicóticos a las dosis típicas anticipaba una reacción insuficiente a un medicamento resultante que no fuera clozapina. (Nasrallah *et al*, 2013)

La importancia de la esquizofrenia refractaria al tratamiento se ha ido desarrollando en el transcurso de un tiempo muy reciente a medida que se han propuesto nuevos modelos para este subgrupo de esquizofrénicos y se ha progresado en la investigación sobre la resistencia a la enfermedad. Delimitar este tipo de pacientes y ampliar en lo concebible los atributos explícitos que los reconocen del resto de los esquizofrénicos son realidades significativas, ya que nos permitirían distinguir una agrupación particular con una etiología probablemente extraordinaria, con una base hereditaria igualmente explícita y relacionado con un ambiente psicosocial, para esta población característica de la enfermedad. (Elizagarate *et al*, 2011, p.6)

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, sobre las necesidades, delimitar la prevalencia e incidencia de la esquizofrenia refractaria, Cerdán (2011), junto con el Dr. Brenner basándose en varios estudios de recuperación y trabajo psicosocial de los sujetos esquizofrénicos donde aportan datos sobre la generalidad y la aparición de este subtipo formativo, establecen nuevos criterios que formulan una conceptualización de la esquizofrenia refractaria, donde además, considere una evaluación psicopatológica más profunda, a través de la escala PANSS y la utilización de pruebas neuropsicológicas explícitas para relevar medidas intelectuales y de sentimientos.

Cerdán (2011), describe la escala establecida por Brenner *et al*, donde proyectaron una escala de acciones de reacción a los neurolépticos, al igual que el nivel de oposición en los esquizofrénicos, explicada de la siguiente manera:

- NIVEL 1: Remisión Clínica: Se adquiere una reacción rápida y considerable a la prescripción de neurolépticos, sea como sea, el paciente puede mostrar algunas inclinaciones ansiosas y otros efectos secundarios negativos. La impresión clínica mundial es ordinaria, una parte del BPRS maníaca La impresión clínica es en general típica, una parte de los reactivos que estiman el estado psicótico del BPRS, con puntuaciones equivalentes o inferiores a 2. El funcionamiento del sujeto es suficiente.
- NIVEL 2: Remisión Parcial: Se obtiene una rápida disminución de los indicios esquizofrénicos, con una persistencia de predominio de las manifestaciones demenciales leves que permanecen. La impresión clínica

mundial es equivalente a 2, ninguna de las características del trastorno es más notable que 3. Capacidades con gestión periódica

- NIVEL 3: Resistencia Leve: Hay una disminución aletargada y fragmentada de las manifestaciones, y continúan los signos positivos y negativos residuales, que influyen en el trabajo social o de lenguaje del paciente, que debe ser regulado en ocasiones. Las puntuaciones en la escala de impresión clínica mundial son de 3
- NIVEL 4: Resistencia Moderada: Hay una disminución de ciertas manifestaciones, pero continúan algunas que influyen desfavorablemente en al menos 4 puntos de trabajo que requieren que la persona sea dirigida. En el BPRS, se obtiene una puntuación de 45 en la adaptación de 18 cosas
- NIVEL 5: Resistencia Severa: Hay una disminución de las manifestaciones, sin embargo, lo común de los diferentes efectos secundarios influye en al menos seis ámbitos de trabajo social e individual, lo que hace que el paciente requiera una supervisión continua. La impresión clínica mundial es equivalente a 5. Las puntuaciones del estado de psicosis es 5 en cualquier 3 casos, BPRS con todas las puntuaciones de 50
- NIVEL 6: Severamente Refractario: No hay disminución de efectos secundarios, hay un alto predominio de manifestaciones positivas y negativas; con cuestiones sociales, problemáticas y de riesgo. Todas las áreas de cambio social se ajustan seriamente y hacen que el sujeto requiera una supervisión consistente. El CGI se acerca a 7, la puntuación total del BPRS es en todo caso 50.(p.25)

Azumendi, (2011), explica la escala breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale) conocida por sus siglas en inglés como la BPRS. De modo que la define como escala que hace una determinación rápida, por medio de puntuación sobre la gravedad y subtipo de la enfermedad. Evaluando los síntomas negativos y positivos, con esto se obtiene una puntuación, la cual establece resultados según el número de puntos obtenidos en la entrevista por el clínico. (p.5)

Las figuras 4, detallan los ítems a evaluar así como, puntaje de cada ítem, sumado a esto detalla, los ítems tanto negativos, como positivos.

Figura N° 4. Criterios y puntaje de la escala de la BPRS de los síntomas positivos y negativos

	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a
1. Preocupación somática								
2. Ansiedad psíquica								
3. Aislamiento emocional								
4. Desorganización conceptual (incoherencia)								
5. Autodesprecio y sentimientos de culpa								
6. Tensión. Ansiedad somática								
7. Manierismo y posturas extrañas								
8. Grandeza								
9. Humor depresivo								
10. Hostilidad								
11. Susplicacia								
12. Alucinaciones								
13. Enteltecimiento motor								
14. Falta de cooperación								
15. Contenido inusual del pensamiento								
16. Embotamiento, aplanamiento afectivo								
17. Excitación								
18. Desorientación y confusión								
Síntomas negativos (ítems 3, 13, 16, 18):								
Síntomas positivos (ítems 4, 11, 12, 15):								
(No sumar los "9") TOTAL:								

Nombre..... Historia.....

Evaluador/a..... Fecha.....

Escala breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

	No presente	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	No evaluado
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7	9
2. Ansiedad psíquica	1	2	3	4	5	6	7	9
3. Aislamiento emocional	1	2	3	4	5	6	7	9
4. Desorganización conceptual (incoherencia)	1	2	3	4	5	6	7	9
5. Autodesprecio y sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7	9
6. Tensión. Ansiedad somática	1	2	3	4	5	6	7	9
7. Manierismo y posturas extrañas	1	2	3	4	5	6	7	9
8. Grandeza	1	2	3	4	5	6	7	9
9. Humor depresivo	1	2	3	4	5	6	7	9
10. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7	9
11. Susplicia	1	2	3	4	5	6	7	9
12. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7	9
13. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7	9
14. Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7	9
15. Contenido inusual del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7	9
16. Embotamiento, aplanamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7	9
17. Excitación	1	2	3	4	5	6	7	9
18. Desorientación y confusión	1	2	3	4	5	6	7	9

Síntomas negativos (ítems 3, 13, 16, 18):

Síntomas positivos (ítems 4, 11, 12, 15):

(No sumar los "9") TOTAL:

Nota: Azumendi, (2011)

Los criterios de puntuación, y su interpretación, cuando se usen los 18 ítems, son explicados por Azumendi (2011), de manera que sugiere que se interprete de la siguiente manera; “Si se usa la versión de 18 ítems puntuados con una escala Likert de 5 valores, de 0 a 4, se recomiendan los siguientes puntos de corte: 0-9: ausencia del trastorno; “caso probable”; 21: trastorno grave o “caso cierto.” (p.6)

Tratameinto de la Esquizofrenia

En cuanto al tratamiento Becerra et al, (2018), hablan que para tener una óptima mejoría, existen medicamentos para este tipo de problema mental, que todavía no tiene una reacción satisfactoria por parte de los marcos de bienestar, ya que la necesidad de tratamiento, los activos monetarios y la disposición de las administraciones están en increíble interés a nivel mundial. El tratamiento de la enfermedad incluye la prescripción y la intercesión mental y la recuperación. Los proyectos de recuperación pueden ayudar a los enfermos de esquizofrenia a lograr una mayor satisfacción personal.(p.14)

Otro factor importante es la familia, asume un papel crucial en la recuperación y el restablecimiento para mejorar la satisfacción personal de los individuos con inestabilidades psicológicas como la esquizofrenia. En consecuencia, es importante interceder con fármacos combinados para que el individuo pueda supervisarse a sí mismo y realizar los ejercicios del día a día. Del mismo modo, la transformación en el lugar de trabajo se puede lograr, siempre y cuando el individuo por el tratamiento psiquiátrico y psicológico. (Bermeo *et al*, 2015,p.67)

El tratamiento farmacológico fundamental es a través de los medicamentos llamados antipsicóticos (o neurolépticos). Reducen los efectos secundarios (fantasías, ilusiones, problemas de pensamiento), evitan las recaídas si se toman constantemente, el tratamiento permite ayudar a personas debilitadas en el contexto social y que se beneficien de los impulsos psicosociales. Se combinan regularmente con diferentes medicamentos que hacen modulación del sistema sensorial y aliviar los efectos secundarios relacionados. El tratamiento consolida la medicina y la recuperación psicosocial. La prescripción unida a la restauración psicosocial logra una recuperación del paciente preferible a cada una de estas estrategias por separado. mejor que la utilización de cada uno de estos procedimientos de forma independiente. (Fernández, 2016,p.352)

El tratamiento farmacológico sin interrupción es fundamental en el control de la sintomatología, también cuando se relaciona con otras técnicas terapéuticas útiles, como la psicoterapia, la psicoeducación, la socioterapia, terapia ocupacional, entre otros. La ausencia de adherencia al tratamiento farmacológico se relaciona con las exacerbaciones de las manifestaciones. De modo que el bienestar del paciente y la adherencia al tratamiento farmacológico son dificultades significativas en el acto asistencial. El tratamiento del individuo

con esquizofrenia tiene en cuenta una comprensión amplia, contextualizada, impulsada y empática de la verdad vivida por la persona.

Aunque el tratamiento de la esquizofrenia ha obtenido importantes beneficios, abordándolo de manera interdisciplinaria, sigue siendo el tratamiento farmacológico la piedra angular de terapia de rehabilitación e introducción en el marco social, Giacchero *et al*, (2014) hacen hincapié en que la terapia medicamentosa puede ser conveniente en la integración entre contexto y significado individual, de manera que es atribuible a la medicación; la motivación, necesidad de decisiones y acciones relacionadas con el enfrentamiento del trastorno.(p.671)

Hay que recordar que el tratamiento de los problemas mentales se inserta en la complejidad de la mente. En el caso particular de la psicofarmacología, una acentuación significativa de su sabiduría depende de la necesidad de comprender completamente la capacidad de los medicamentos psicofármacos. La prueba de que los psicofármacos son ventajosos cuando se utilizan eficazmente y para los signos correctos es abrumadora e inequívoca, por lo que la psicofarmacología debe reafirmarse como una parte esencial y crítica que todos los clínicos deben saber. (Torales, 2017)

(Ojeda, 2012), indica que el tratamiento farmacológico basa en medicamentos utilizados actualmente para tratar la esquizofrenia pueden dividirse en dos grupos: neurolepticos tradicionales o antipsicóticos típicos o clásicos y los antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos (p.9). Sin embargo no se puede entrar a conocer los psicofármacos actuales, sin establecer definiciones importantes como lo es la psicofarmacología, y la historia misma de estos medicamentos, los cuales serán expuestos en las siguientes líneas.

Historia de la psicofarmacología

La psicofarmacología a pesar de ser una ciencia joven, varios autores y especialistas en el campo, mencionan que no hay un acontecimiento explícito que marque el inicio. Sin embargo su desarrollo fue influenciado por acontecimientos que se realizaron por obra de la casualidad. Hechos que se dieron en el área de la clínica psiquiátrica, estudios observacionales de carácter farmacológicos, así como de laboratorio y estudios conductuales en animales y seres humanos. Estas acciones son las bases de la psicofarmacología moderna. Sin embargo la objetividad de

estos estudios fue cuestionada debido a que se enfocaba más en los hallazgos de indicaciones, que en hipótesis fundamentadas. (Uruchurtu, 2010).

Por otra parte, Torres *et al* (2015), describen la problemática del desarrollo de la psicofarmacología, se debió, al escaso conocimiento de la neurobioquímicos de la época, y el poco interés sobre la teoría de la existencia de neurotransmisores, pasando casi desapercibidas. Además menciona la falta de búsquedas sistémicas organizadas, con analogías basadas en hipótesis estructuradas y elaboradas las cuales no dieron resultado en el afianzamiento científico.

En relación con lo anterior, Torales & Arce, (2017) explica que la falta de estudios coherentes tanto de las causas orgánicas de las psicopatologías y modo de acción de los fármacos para aliviar los síntomas, marcaron el desarrollo posterior de la psicofarmacología. De manera que señala que un factor crucial en el auge de la psicofarmacología, fue la capacidad observacional de los primeros descubridores de los psicofármacos que supieron apreciar con gran intrepidez su relevancia.

De manera que con el crecimiento del conocimiento de la clínica psicológica, la disciplina farmacológica seguía una misma línea en la síntesis de drogas que modularan los síntomas de los trastornos mentales. Que aunque desde tiempos remotos se utilizaba sustancias psicoactivas por las civilizaciones antiguas para tratar las enfermedades mentales, se establece al Dr. Match en 1915 como uno de los primeros farmacólogos en estudiar las acciones de estas drogas y sus efectos sobre los trastornos de la conducta. (Torres *et al* 2015).

Por consiguiente el término psicofarmacología se mencionó por primera vez en 1920 por D.I Match como “Una tierra virgen, llena de promesas”. Haciendo referencia a la necesidad de involucrar una disciplina que ayudara a analizar las sustancias psicoactivas, y sus acciones farmacológicas, y donde pudiese abarcar los estudios tanto farmacológicos como psicológicos. Durante varios años, se mencionaban teorías sobre la psicofarmacología, sin embargo es en la década de los 50-60 que toma mayor fuerza y se establece como una ciencia médica de la neurociencia, como entidad propia de esta rama de la medicina. (Torres *et al* 2015)

Además Torres & Escarabajal (2015) en su artículo publicado “Psicofarmacología: Una aproximación histórica” hacen referencia a esto donde mencionan la fuerza que tomó la

psicofarmacología durante los años 50-60, debido a factores que se unieron para que se estableciera como una ciencia necesaria de la salud mental.

El término psicofarmacología nace en 1956 como resultado del encuentro entre las ciencias del comportamiento y la farmacología experimental, cuando Sidman bautizó con este nombre al ámbito de conocimiento científico interesado por el estudio de las interacciones entre las drogas y la conducta (un ámbito que será conocido poco después como farmacología del comportamiento). En segundo lugar, el descubrimiento accidental de la LSD-25, la introducción de la reserpina en la medicina occidental, y la demostración de la utilidad clínica de fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos e IMAOs, fueron también catalizadores del establecimiento de la psicofarmacología como disciplina científica. De este modo, ya desde sus inicios, la psicofarmacología se constituyó como un campo del saber con un carácter tanto básico como aplicado. Por un lado, para los científicos básicos, las drogas psicotrópicas eran variables cuantificables que podían emplearse como herramientas químicas para el estudio de los problemas específicos del metabolismo cerebral y de la relación existente entre estos aspectos y el comportamiento. (p.23)

Los múltiples factores que se alinearon para que sucediera esto, hizo que la psicofarmacología marcara una verdadera revolución sobre el entendimiento y comprensión de las enfermedades mentales analizándose desde otra perspectiva, y no como eran conocidas y catalogadas por las civilizaciones antiguas como posesiones de cuerpo y espíritu, tabúes, e inclusive castigos divinos, hasta brujería. Con esto se eliminaron prácticas ortodoxas sobre la forma de tratar la conducta humana y trastornos mentales. La psicofarmacología mostró una nueva visión o teoría sobre esto más como una enfermedad y la necesidad de estudiar, analizar y buscar solución a las enfermedades mentales. (Torres *et al* 2015)

De igual manera Uruchurtu (2010) en su artículo “Historia de la Psicofarmacología” publicado por la Editorial Panoamericana, en “Tratados de la psicofarmacología 2010.” menciona que la historia de la psicofarmacología no tiene un orden cronológico, sino se da por una serie de

factores los cuales confluyen para que se establezca como una ciencia aplicada y debidamente identificada.

A lo largo de la historia de la psicofarmacología se ha observado que muchos de sus descubrimientos no obedecen a un desarrollo lógico, puesto que la etiología de muchos trastornos psíquicos aún sigue sin conocerse: sólo cierto número de hipótesis patogénicas, somáticas o psicológicas han sido formuladas. De tal modo, la causalidad de estos trastornos debe interpretarse como factorial. Así, el tratamiento biológico no constituye más que una parte, que incluye igualmente una dimensión psicológica y social. Por otra parte, el tratamiento medicamentoso, modalidad esencial de los tratamientos somáticos, conlleva dos efectos conjugados, el propio efecto farmacológico y un efecto placebo. Este efecto placebo es, al mismo tiempo, somático y psicológico, que se añade o se resta al efecto propio del fármaco e introduce en la relación terapéutica una variable dependiente: la psicología de quien lo prescribe. (p.13)

Básicamente la historia de la psicofarmacología se basa en el establecimiento de esta como una ciencia marcada por la evolución y la necesidad de ir acompañada de investigación para una mejoría bastante grande en la comprensión de las enfermedades mentales. Aunque la psicofarmacología como ciencia científica independiente es una ciencia joven, sus bases se asentaron, bastante tiempo atrás. Los estudiosos y especialistas en el campo no han logrado establecer una fecha exacta se conocen autores importantes, con los cuales la psicofarmacología tomó fuerza en el área de la medicina, e investigación. (Torres *et al* 2015).

Revolución Psicofarmacológica

Según Álamo *et al* (2016), con la incorporación de los fármacos modelo de los tres grandes grupos Psicofarmacológicos como lo son; la clorpramazina como antecesor de neurolépticos y antipsicóticos, la imipramina, que es antidepresivo tricíclico, la iproniazida, agente inhibidor de la monoaminoxidasa, y el clordiazepóxido, primer ansiolítico de las benzodiacepinas, marcan el inicio de una nueva era, conocida como la revolución psicofarmacológica, influyendo de manera sustancial, sobre la calidad de vida de los pacientes y

disminuyendo los ingresos hospitalarios en instituciones sanitarias donde eran confinados detrás de sus estructuras.

Según lo menciona Álamo *et al* (2016), en su artículo: “Avances en Psicofarmacología y perspectivas de futuro” hablan de cómo la inclusión de los psicofármacos es un punto de partida en la mejora, no solo del abordaje terapéutico, sino el impacto a nivel social y científico, los cuales describen con las siguientes palabras.

Los por entonces nuevos psicofármacos modificaron el curso de las psicosis, permitieron tratar con medicamentos las «formas menores» (neurosis) de los trastornos mentales, ampliaron la calidad de la metodología científica en investigación clínica, sobre todo en lo referente a instrumentos objetivos de medida, plantearon la necesidad de una nueva nosología, e hicieron posible el desarrollo de nuevas teorías etiopatogenias de las patologías psiquiátricas desde planteamientos neurobioquímicos.(p.2)

Los destacados avances en la psicología clínica, no solo fueron uno de los puntos favorables de la revolución psicofarmacológica, fue el despertar de los estudiosos del campo de la psiquiatría, y el establecimiento del inicio de una rama de la medicina con entidad propia considera una especialidad médica como lo es la psiquiatría. Así mismo finalmente se aborda de forma pragmática y humanitaria los análisis psicopatológicos produciendo obtener una visión diferente sobre el tratamiento de la enfermedad mental, la cual se correlacionaba de manera directa con alteraciones cerebrales. (Torres *et al* 2015)

De modo que esto permitió desechar las prácticas ortodoxas como; las terapias físicas, tratamientos tradicionales, inmovilizaciones, castigos entre otros. Para utilizar nuevas terapias de corte más biológico y efectivas. Así mismo la revolución psicofarmacológica se encarga de promocionar el reconocimiento de la eficacia de los psicofármacos en el tratamiento de las enfermedades mentales. Desarrollando estudios basados en los mecanismo de acción de las sustancias y los procesos psicopatológicos de la enfermedad. (Torales & Arce, 2017)

Psicofarmacología en la actualidad

Castillo (2013) menciona que la Psiquiatría actual parte de hechos importantes que marcan la historia y establecen el desarrollo de la Psicofarmacología, como lo son:

- Los postulados de libertad, fraternidad, e igualdad, establecidos por Pinel durante la Revolución Francesa en el año 1789
- Los esfuerzos valientes del Dr. Freud, para la comprensión de la mente, dichas acciones marcarían el camino, que más tarde llevaría al desarrollo del psicoanálisis
- D.I. Match y sus investigaciones sobre las drogas psicoactivas y su acciones conductuales
- Los trabajos sobre , la LSD-25(Dietilamida de Ácido Lisérgico) realizados por Albert Hoffman, publicados en 1943
- La creación de la clorpromazina y uso para tratar los síntomas de episodios psicóticos causados por diversos trastornos mentales a partir de 1950, por Delay y Deniker.

Álamo *et al* (2016), detallan que la necesidad de avance científico y asistencial en el área de la psicofarmacología, se debió en gran medida al reconocimiento de la carga social que representaba los trastornos mentales para la sociedad. Esto dio como resultado la necesidad de una terapia fundamental que permitiera conocer las causas de los trastornos mentales y sus tratamientos. Así mismo, con todo lo anteriormente mencionado, ha permitido que la Psiquiatría establezca una lucha contra las desacreditación de los trastornos psiquiátricos.

De igual manera, la Asociación Americana de Psiquiatría con su programa Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases (DMS), y en conjunto con la Clasificación Internacional de las enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud conocida de ahora en adelante como (OMS), han realizado trabajos para la estandarización del tratamiento psiquiátrico, mediante la utilización de un lenguaje común. Por todo esto, permitió que la orientación de la psicofarmacología tomara ventajas sobre el crecimiento del desarrollo en el campo científico. (Zoch, 2018).

Con lo anterior Nieto & Silva , (2018) describen que la psicofarmacología actual se ha enfocado en trabajos científicos, de la Neurobioquímica cerebral. De modo que el punto de partida se inicia con estudios de las funciones de los fármacos sobre el accionar en el organismo, estudios bioquímicos de las causas orgánicas de los trastornos mentales, además de investigaciones sobre el impacto de la enfermedad a nivel social. Todo esto ha provocado que el tratamiento se

globalizara, y no se tratara la enfermedad desde la perspectiva de la psicogenesis, como se había hecho en el pasado.

Actualmente la psicofarmacología, es muy diferente, pero debido a todos los acontecimientos sucedidos, son necesarios para una mayor comprensión, sobre el desarrollo de la misma. En el presente, la psicofarmacología contrario a años atrás, prioriza la creación de nuevas sustancias, de manera ordenada y estricta, incluyendo las causas patológicas, las dianas, y los receptores de acción. Por ello, lograr mayor beneficios respectivamente en la selectividad, eficacia, y disminución de los efectos secundarios. De manera que se permitiera aumentar la calidad de vida de los pacientes que sufrían la enfermedad. (Ribé, 2010).

Asociado a lo anterior, Álamo *et al* (2016), expresan de manera que ratifica lo anteriormente mencionado, coincidiendo con los demás autores los cuales se han descrito. Donde puntualizó que los resultados y avances en la psicofarmacología en la actualidad, se deben a la forma multidisciplinaria de trabajar, integrando campos en la, Biología, Farmacología, Genética Molecular y Psicología. De tal manera es que sucede un cambio del pensar estableciendo a la Psiquiatría actual como una especialidad médica con entidad propia. Sumado el cambio de manejo de la enfermedad desde el punto de vistas de investigaciones psicopatológicas con una posición más positiva y humanista sin excluir las funciones cerebrales. (Torales & Arce, 2017).

Castillo (2016), especifica que la necesidad de enfocar el tratamiento sobre el entendimiento de las funciones de la mente y su manejo de forma integral. Lo cual hace que la psicofarmacología al día de hoy desarrolle un modelo donde aborden varios factores que engloben todos los campos de estudio, así como el funcionamiento de la enfermedad y la percepción de la misma. Explicándolo de la siguiente manera en el manual de Psiquiatría segunda edición; Capítulo 28, Psicofarmacología.

Se debe tener en cuenta que el tratamiento de las afecciones mentales se encuentra inserto en la complejidad propia de la mente. Su manejo integral implica desarrollar una visión biopsicosocial, que se funda en el reconocimiento del cuerpo como biología y percepción, junto a la intersubjetividad que se constituye en la relación médico paciente y la funcionalidad psicosocial. Todo lo anterior es necesario para que los procesos y resultados sean monitorizados y comprobados en indicadores

(evidencias) multidimensionales, desde parámetros biológicos, cognitivos, afectivos y conductuales. (p.56)

En la tabla 1 se describen los acontecimientos que permitieron los avances de la psicofarmacología en la actualidad.

Tabla 1. Fechas clave en psicofarmacología (segunda mitad del siglo xx)

1949	Introducción del litio en el manejo de cuadros maníacos y esquizofrénicos
1950	Síntesis de la clorpromazina y del meprobamato
1951	Aislamiento de la reserpina
1952	Introducción de la clorpromazina en medicina: • En el cóctel de lítico Laborit con prometazina y dolantina • En el tratamiento de cuadros maníacos • Como agente antipsicótico, en solitario
1953	Introducción clínica de la reserpina y del meprobamato
1955	Síntesis de la imipramina
1956	Publicación del primer tratado de psicofarmacología (de Boor)
1957	Introducción de la imipramina. Descubrimiento del carácter neurotransmisor de la dopamina
1958	Síntesis e introducción clínica del haloperidol. Síntesis de la clozapina
1959	Síntesis del diazepam
1962	Introducción clínica de la clozapina. Utilización de la imipramina en fobias y crisis de angustia. Utilización de los inhibidores de la monoaminooxidasa en las fobias
1963	Introducción del enantato de flufenazina retard
1964	Estudio del National Institute of Mental Health (EE.UU.) sobre la eficacia de los neurolépticos
1966	Primeros datos sobre el efecto antimaniaco del ácido valproico. Síntesis de la mianserina
1967	Síntesis de sulpirida. Hipótesis catecolaminérgica de la depresión
1970	Demostración de las propiedades profilácticas del litio en la psicosis maniaco-depresiva. Hipótesis serotoninérgica de la depresión
1971	Utilización de la carbamazepina como regulador del estado de ánimo
1972	Síntesis de la fluoxetina. Utilización de la clorimipramina en el trastorno obsesivo-compulsivo
1975	Retirada de la comercialización de la clozapina por la inducción de agranulocitosis
1976	Hipótesis del bloqueo receptorial dopaminérgico como mecanismo de acción de los neurolépticos
1977	Descubrimiento de los receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central
1984	Síntesis de la risperidona
1989	Comercialización de la fluoxetina
1990	Reintroducción clínica de la clozapina
1991	Comercialización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, sertralina y citalopram)
1994	Introducción clínica de la risperidona
1995	Comercialización de la Olanzapina

1996	Comercialización de venlafaxina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y mirtazapina (antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico)
2000	Comercialización de la quetiapina y amisulprida. Primeros estudios como estabilizadores del estado de ánimo con gabapentina, topiramato y oxcarbazepina
2002	Comercialización de la ziprasidona
2003	Indicación como regulador del estado de ánimo para la lamotrigina

Nota: (Uruchurtu, 2010).

Definición de Psicofarmacología

En cuanto a la definición de psicofarmacología, es una ciencia que estudia los campos de la Biología, Psicología, Psiquiatría, Neurología, Bioquímica, Farmacología y la parte Social. Varios autores anteriormente mencionados detallan, que la psicofarmacología es una ciencia multidisciplinaria, en la cual, en el presente se enfoca en el accionar de los fármacos mediante sus mecanismos, para la comprensión de la enfermedades mentales. Por otra parte, se trabaja también en la elaboración de guías de manejo para mejorar la eficacia de los tratamientos, disminuyendo los efectos secundarios, aumentando su seguridad y calidad de vida del paciente. De manera que se pueda generar un reingreso a la sociedad de pacientes que presente trastornos mentales.

Actualmente la psicofarmacología, se define desde dos puntos de vista, según lo detallan los estudios en el tema. De manera que se divide en, la conceptualización de la psicofarmacología desde un plano de estudios farmacológicos, farmacocinética, farmacodinamia, y mecanismos de acción de los fármacos, de manera que permita entender, las acciones de estos en el sistema nervioso. Mientras que otros científicos se enfocan propiamente en los mecanismos fisiopatológicos y las teorías neuronales, tomando en cuenta a factores sociales, individuales, genéticos y biológicos, los cuales se establecen como elementos desencadenantes de las enfermedades mentales

Torales & Arce, (2017), añaden que la psicofarmacología se define como una rama de la medicina, siendo una disciplina centrada en el estudio del cambio del comportamiento y la función mental a través de sustancias psicoactivas. La establecen como una disciplina de interés general en el campo de la salud debido al funcionamiento de los fármacos sobre el sistema neuroendocrino y nervioso. Este punto de vista resalta la importancia y el impacto de la psicofarmacología mediante sus investigaciones sobre la función de los neurotransmisores que intervienen en la enfermedad, y

la modulación de los fármacos sobre los sistemas anteriormente mencionados, en comportamiento normal y patológico.(p.2)

La realidad que vive actualmente la psicofarmacología, la hace ser un área de mucha investigación, con lo cual se predice con mucha determinación un futuro esperanzador. Esto se debe en gran medida a lo productiva que se ha considerado, ya que plantea investigaciones académicas, industriales y clínicas, desde ópticas teóricas y prácticas. Con lo cual lleva a la psicofarmacología al establecimiento de una disciplina autónoma, destacando el modelo actual de investigación, siendo así un modelo integral, biopsicosocial, en cual se integran muchas áreas científicas. De manera que aunque exista diversidad de definiciones, este modelo solo confirma su destacado valor científico. (Torres Bares & Escarbajal Arrieta , 2015, p. 12).

Torales & Arce, (2017), hablan de la necesidad de la implementación de la psicofarmacología en la intervención terapéutica, y de cómo la adopción del concepto produce beneficios humanísticos, clínicos y económicos:

Por todo lo expuesto, se hace necesario optimizar el reconocimiento y el tratamiento de los trastornos mentales, principalmente en aquellos lugares donde se evidencian limitaciones en la disponibilidad tanto de médicos psiquiatras y otros profesionales de la salud mental, como de recursos terapéuticos. En este contexto, una sólida formación en psicofarmacología es clave en la práctica clínica diaria, no solo para el médico psiquiatra, sino también para el médico de familia y de atención primaria de la salud, para el especialista en medicina interna, para el geriatra y para el neurólogo, profesionales todos involucrados en el tratamiento de los trastornos mentales, en mayor o menor grado. El correcto conocimiento de los psicofármacos, destinados a curar o aliviar los trastornos mentales, es crucial para asegurar que los mismos sean utilizados de manera efectiva y segura. (p.3)

Es importante subrayar que la psicofarmacología no disminuye en lo más mínimo el compromiso de las metodologías mentales y sociales para abordar el tratamiento de los problemas mentales, ni la importancia de la relación especialista-paciente. De hecho se espera que las habilidades explícitas garanticen el asentimiento educado y el avance respecto a la adherencia al tratamiento.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos, pueden ser caracterizados bajo el término neurolépticos (del griego: neuro: nervio y leptos: atar). Su revelación fue inadvertida, el especialista francés Henri Lóbori estaba haciendo concentrados sobre sustancias que pudieran aligerar las manifestaciones del estado de aturdimiento, cuando encontró la clorpromazina, un medicamento dotado para crear cierta languidez y disminuir las respuestas a los estímulos ecológicos sin provocar la pérdida total de la conciencia. (Ojeda, 2012)

Es así como a mediados de la década de 1950, Deniker y Delay observaron los efectos antipsicóticos de la clorpromazina, que se presentó en Estados Unidos en 1954. A este medicamento le siguieron la flufenazina, el haloperidol, la tioridazina y la perfenazina. Cada uno de estos medicamentos tuvo impactos comparables y fueron esenciales para lo que se conoce como antipsicóticos típicos o de primera generación. Los antipsicóticos son una clase de medicamentos que aligeran los efectos secundarios de la locura, los episodios de demencia, el lenguaje confuso, la conducta alterada, y delirios. Además, disminuyen la probabilidad de reincidencia y la potencia de las manifestaciones.

Como se ha referido, la revelación de la acción antipsicótica de la clorpromazina es considerada por ciertos autores como el logro subyacente de la psicofarmacología actual (diferentes científicos añaden además la presentación del litio, como sustancia útil en psiquiatría en 1949 y como otro logro en el inicio de este orden). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la adecuación de estos medicamentos fue encontrada por alguna coincidencia o, presentados con supuestas acciones, que poco tenían que ver con su uso posterior. (Torales *et al*, 2017,p.61)

López *et al*, (2010) mencionan que el inicio de la introducción de el litio y la clorpromazina, más allá de la casualidad, se debió a la virtud, paciencia y el análisis observatorio de los investigadores. Uno de ellos fue Jhon F. Cade, de manera que mediante el estudio de la sintomatología de enfermedades endocrinas correlaciona, estas afecciones con la maniaco-depresivas. De manera que llevó Cade a investigar si este tipo de trastornos, se debían a una disfunción hormonal. Psiquiatra australiano, tomó la decisión de realizar investigaciones mediante las muestras de orina a pacientes con la enfermedad maniaco-depresiva, dando como resultado

niveles de toxicidad altos por una sustancia llamado ácido úrico, la cual alteraba los niveles plasmáticos en la concentración de la úrea.

Según el párrafo anterior, Cade para contrarrestar la alta toxicidad, realizó estudios en animales utilizando una solución mixta compuesta de úrea y ácido úrico, al 8%, pero debido a la mala solubilidad, no obtuvo los resultados esperados. Lo cual lo llevó a realizar un segundo estudio donde los expuso a la molécula del urato de litio, los resultados obtenidos, fue una disminución en los síntomas convulsivantes antes expresados, así como estímulos dolorosos e inclusive el de la ansiedad por la comida. Esto llevó a que Cade investigara el efecto del carbonato de litio en cobayas, obteniendo hallazgos importantes, siendo así el preámbulo, para el uso en seres humanos. De manera que cuando se utilizó, en el primer paciente la respuesta farmacológica fue aceptable. De modo que el hito del carbonato de litio abrió nuevas líneas de investigación, a nivel farmacológico en el trastorno maniaco-depresivo. (López *et al*, 2015)

Con la presentación de los antipsicóticos primarios, como la clorpromazina, y el carbonato de litio a mediados de la década de 1950, se revolucionó el tratamiento de la esquizofrenia. Los retos en la investigación de los neurolépticos han sido caracterizar su componente de actividad, construir la adecuación en pacientes con esquizofrenia segura y en las supuestas indicaciones negativas de la enfermedad, y ampliar el registro restaurador de los efectos secundarios extrapiramidales. (Ojeda, 2012)

Antipsicóticos típicos o de primera generación

Delay y Deniker, caracterizaron un neuroléptico o antipsicótico como un medicamento con propiedades antiagitantes y antiagresivas, con éxito en la eliminación de las fantasías mentales y encuentros delirantes, con capacidad para iniciar respuestas extrapiramidales, por ejemplo, la inflexibilidad parkinsoniana, el temblor, la distonía, las discinesias, las disquinesias o la acatícia, con una actividad sobre las construcciones subcorticales, que permiten actividades antieméticas e hipotérmicas. Se ha podido comprobar que las actividades de los neurolépticos regulares, a los que implica la representación de Delay, siguen sobre el marco nigroestriatal, el marco mesolímbico, el marco tuberoinfundibular dopaminérgico y sus actividades son discretas sobre el marco prefrontal dopaminérgico. (Cerdán, 2011,p.29)

Siguiendo en la misma línea de investigación, Ojeda (2011), resalta que los antipsicóticos de primera generación o típicos, no actúan sobre los síntomas negativos, dando una respuesta terapéutica incompleta, debido a la combinación de la enfermedad, en cuanto a síntomas positivos y negativos, de manera que a largo plazo los pacientes podrían eventualmente presentar disminución de la función cognitiva. Así mismo hace énfasis, en que esto se debe a su mecanismo de acción y su afinidad por los receptores dopaminérgicos, los cuales son útiles en los síntomas positivos. Sin embargo debido a lo característico de su mecanismo de acción produce una disminución en el recambio de dopamina, lo cual se traduce en disminución de su eficacia.(p.10)

Así mismo, Montealegre, (2016) destaca las causas de uso de los antipsicóticos de primera generación, mecanismo de acción y tiempo de uso, explicando que, con la llegada de los neurolepticos durante la década de 1950, se empezaron a ver mejoras en ciertas indicaciones, sin embargo, no influyeron en el pronóstico a largo plazo. además, se relacionaron con muchos resultados, lo que dificulta la adherencia al tratamiento y provocó retrocesos. no obstante, de nuevo, los antipsicóticos típicos en pacientes con primeros episodios psicóticos mostraron que había una reacción superior a la terapia, así como una reducción indicativa más notable en contraste con los pacientes persistentemente enfermos.(p.46)

El uso concomitante de los antipsicóticos típicos, presenta efectos adversos graves, estos relacionados con su mecanismo de bloqueo de los receptores dopaminérgicos específicamente el D2, Herlyn, (2016).

A largo plazo, se puede producir discinesia tardía (movimientos anormales involuntarios generalmente orofaciales o bucolinguales) rebeldes al tratamiento. La discinesia tardía es un efecto adverso temido porque puede ser irreversible. Se produce por un aumento en el número de receptores D2. El antagonismo D2 impide la unión de la dopamina a los receptores y produciría una regulación en alza del número de receptores D2.

Efectos adversos de los antipsicóticos típicos o de primera generación

Se estima que cada año, el 5% de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales o típicos fomentan la discinesia tardía. Después de 5 años de tratamiento, un individuo agrega un 25% de peligro de crear discinesia tardía. Al cabo de un tiempo prolongado, se pierde la capacidad de restablecimiento, se pierde e independientemente de que se suspenda la medicación, la

discinesia perdura. Los pacientes que presentan síndromes extrapiramidales hacia el inicio del tratamiento son más impotentes ante esta dificultad. (Herlyn, 2016)

Sin embargo, Herlyn (2016), menciona que también existen pacientes con un tipo de receptores, que de acuerdo con el genotipo no presentan este tipo de reacciones adversas, lo cual les permite utilizar los antipsicóticos convencionales o de primera generación, por largos periodos. Así mismo en pacientes que han utilizado el tratamiento durante varios años, alrededor de 15 años, disminuye el riesgo de pronóstico de discinesia tardía, debido a su correlación de genotipo D2 protector. Resalta que además de la discinesia tardía, otro efecto adverso grave, es el síndrome neuroléptico maligno a nivel del sistema nigro-estriatal, relacionado con un bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

Ojeda (2011), explica y describe que los impactos desfavorables de los efectos adversos suceden hasta tal punto que son uno de los motivos de renuncia al tratamiento. A continuación se hacen referencia a estos efectos:

- Síntomas extrapiramidales: es decir alteraciones en la marcha y la postura por daño directo e indirecto. Aquí mencionaremos a la distonía aguda (dolor muscular y alteración de la posición de aparición más o menos brusca), y el pseudoparkinsonismo (marcha lenta, temblor de reposo, rigidez postural, sialorrea).
- Disquinesia tardía: Alteración del tono muscular y del movimiento que aparece tras un tiempo de tratamiento, de carácter irreversible.
- Síndrome neuroléptico maligno: Se trata de un síndrome potencialmente fatal, que cursa con destrucción de fibras musculares, hipertermia, falla metabólica, insuficiencia renal aguda, deshidratación, coma y muerte.
- Sedación: es un efecto producido por todos los antipsicóticos en mayor o menor grado. En general, los más sedantes son los de baja potencia (como la clorpromazina). Se desarrolla tolerancia a este efecto al cabo de algunas semanas de tratamiento.(p.17)

Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

A lo largo de la utilización de los medicamentos antipsicóticos típicos o de primera generación en un enorme número de pacientes, se produjo la presencia de complejidades genuinas iatrogénicas, de los cuales, la discinesia tardía es uno de los principales, siendo posiblemente irreversible. Esto, entre diferentes factores variables, impulsó el perfeccionamiento de otra era de antipsicóticos. Con la utilización de estos antipsicóticos de segunda generación o "atípicos", se contabilizaron ritmos esencialmente más bajos de discinesia tardía, incluso en grupos de alto riesgo como en los adultos mayores. (Nieto & Silva , 2018)

De modo que los múltiples efectos adversos, que producían los fármacos, su eficacia mínima en los síntomas negativos, su reservada acción sobre los desórdenes a nivel cognitivo, son factores que llevaron al cuestionamiento farmacológico sobre la acción de los antipsicóticos típicos, Cerdán (2011), menciona que los planteamientos sobre las acciones de los neurolépticos establecidos por Delay y Deniker, fueron cuestionados por autores como: Seeman, Ulpian, Carlsson, Lieberman, basados en las acciones farmacológicas y clínicas de la clozapina, de esta forma la clozapina fue la punta de la lanza, para la definición de antipsicótico atípico, de manera que establecen a este fármaco, como el prototipo de los antipsicóticos de este tipo.(p.37)

Es necesario establecer los patrones de los antipsicóticos típicos, los cuales son relevantes para el establecimiento los mismos, Cerdán (2011), los describe de manera concreta:

- Eficacia en paradigmas estandarizados para neurolépticos: antagonismo dopaminérgico, de las estereotipias inducidas por agonistas dopaminérgicos, supresión o atenuación de respuestas condicionadas de evitación
- No inducen catalepsia
- No producen sobre-regulación de receptores D2 en regiones A9 y A10 (tegmento mesencefálico)
- No inducen desarrollo de tolerancia por el incremento del recambio metabólico de dopamina y despolarización de neuronas A9 por el tratamiento crónico.
- Poseen eficacia antipsicótica.
- Marcada disminución de efectos extrapiramidales agudos y crónicos por su uso
- Discreta elevación de los niveles de prolactina plasmática.

- Acción preferencial sobre el sistema mesolímbico y mesocortical dopaminérgico.(p.31)

Álamo *et al*, (2016) señalan que en comparación con los nuevos antipsicóticos atípicos, debemos destacar que disminuyen el desorden y la inquietud en los pacientes maníacos y mejoran el movimiento psicomotor y la actividad social y psicológica. Además, como indica la regla fundamental de la atipicidad, la menor frecuencia de extrapiramidalismos es la principal contención diferencial entre los típicos y los atípicos. El principal modelo clínico de atipicidad depende de una menor tasa de impactos extrapiramidales. Además, un antipsicótico atípico debería tener una adecuación más notable en la sintomatología positiva o negativa o en pacientes resistentes a neurolépticos clásicos. (p.357)

Siguiendo en el mismo contexto Ojeda (2011) hace mención sobre la diferencia, del mecanismo de acción, de los antipsicóticos atípicos, señalando la capacidad multireceptorial que poseen. De modo que le permite presentar ciertas diferencias clínicas con los de primera generación o típicos, plantea que:

Estos fármacos, presentan un bloqueo dopaminérgico selectivo, lo que explicaría su eficacia sobre síntomas positivos con menor producción de síntomas extrapiramidales, y un bloqueo serotoninérgico, lo que explicaría su eficacia en síntomas negativos y afectivos. La eficacia que alguno de ellos presentan en síntomas cognitivos se explicaría por su acción sobre receptores colinérgicos. Estos medicamentos han venido a cubrir la necesidad de atender todo el espectro sintomático de la enfermedad esquizofrénica: síntomas positivos, negativos, cognitivos, y afectivos (Rovner, s/f).

A nivel farmacodinámico presenta importantes diferencias, lo que hace difícil el entendimiento de su accionar. Cabe resaltar que presentan bloqueo de los receptores dopaminérgicos (D2), al igual que los antipsicóticos típicos, sin embargo lo que los hace complejos, es su selección por otros receptores importantes. Dependiendo de su naturaleza, pueden tener inclinación, por antagonismo hacia los receptores serotoninérgicos 5TH2A o 5TH1A o tener afinidad por el agonismo parcial de receptores de dopamina, esto explica la disminución de los efectos, por

ejemplo en la hiperprolactinemia., por el doble bloqueo de dopamina, así como la mejora de los síntomas extrapiramidales. (Herlyn, 2016)

En la figura 7, se detallan las semejanzas y diferencias respecto a la afinidad por los distintos receptores, de los dos tipos de antipsicóticos

Figura N° 5. Descripción de afinidad de los distintos receptores de los antipsicóticos típicos y atípicos.

Típicos y atípicos. Común denominador	Atípicos. Diferencias con los típicos
Antagonismo D2	Antagonismo 5HT2A Antagonismo parcial 5HT1A Agonismo parcial D2

Nota: tomado (Álamo, Cuenca , & López , 2016)

Criterios de atipicidad

La presentación de la clozapina denotó un cambio extremo en la forma de abordar la premisa farmacológica de la esquizofrenia, la idea de "atipicidad" apareció con la exhibición de la viabilidad antipsicótica de esta medicación, segregada de su potencial antagonista dopaminérgico. El criterio de “atipicidad” no se debe a que estos fármacos, tengan una afinidad selectiva por un receptor, sino más bien que estos fármacos llamados antipsicóticos atípicos, forman un conjunto multireceptorial, siendo esta su mayor característica y ventaja. Este acontecimiento marcó paso a la ya mencionada revolución psicofarmacológica, abriendo nuevas líneas de investigación, de modo que aumentaron vertientes bastante esperanzadoras. (Uruchurtu, 2010)

Tabla 2. Descripción de los criterios de atipicidad de los antipsicóticos.

Experimentales	Clínicos
Eficacia en métodos de evaluación de fármacos	Eficacia antipsicótica
Ausencia de inducción de catalepsia	Eficacia en síntomas negativos
Ausencia de inducción al alza de receptores D2 en tratamiento crónico	Eficacia en pacientes Resistentes
Ausencia de tolerancia al incremento de recambio dopaminérgico en tratamiento crónico	Ausencia de extrapiramidalismos, no elevación de niveles de prolactina

Nota: (Uruchurtu, 2010)

Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos

Con la aparición de los antipsicóticos atípicos, aumento la esperanza en el tratamiento y una mayor satisfacción personal para el paciente con esquizofrenia, ya que los antipsicóticos atípicos, ofrecen la misma adecuación que los antipsicóticos típicos con la ventaja de que causan menos repercusiones extrapiramidales, no obstante, han surgido diferentes impactos, no menos indeseados que los anteriores, que influyen en la recuperación clínica y en el estado general del paciente. Aunque los síntomas extrapiramidales suelen estar disminuidos, con este tipo de fármacos, no están del todo ausentes. (Garcia *et al* , 2011,p.39)

Ojeda (2011), menciona que a pesar de su disminución en la aparición de acatacias, discinecias tardías, síndrome neuroléptico maligno, el aumento en el perfil de seguridad y que no produce tantos efectos a nivel hormonal, como los típicos, estos fármacos no están excluidos de las patologías adversas. El uso de los antipsicóticos atípicos debe contemplar estos efectos adversos, como el aumento de peso, factores predisponentes que producen convulsiones, sumado a esto, se han estudiado fármacos que producen efectos graves, como arritmias, y prolongación del

intervalo QT. De manera, que contribuyen a ser un factor, que influye de forma directa en la falta de adherencia terapéutica(p.45)

En la figura. 8, se representa mediante la constante de disociación la afinidad de los fármacos por los distintos, tipos de receptores, explicando su acción farmacológica sobre los síntomas positivos y negativos

Figura N° 6. Afinidad receptorial de los antipsicóticos, medidos mediante KD ($10^{-7} \times 1/KD$)

	D_2	$5HT_{2A}$	α_1	α_2	M_1	H_1
Haloperidol	25	2,8	16	0,026	0,02	0,053
Clorpromazina	5,3	71	38	0,13	4	11
cis-Tiotixeno	222	0,77	9,1	0,5	0,039	17
Flufenazina	125	5,3	11	0,065		4,8
Tioridazina	3,8	4,5	20	0,12	37	6,2
Loxapina	1,4	59	3,6	0,042	1,6	20
Molindona	0,8	0,02	0,04	0,16		0,00081
Clozapina	0,56	63	11	0,62	32	36
Risperidona	33	170	50	1,8	0,009	1,7
Olanzapina	9,1	25	2,1	0,21	53	14
Sertindol	220	260	130	0,06		0,2
Quetiapina	0,625	0,34	1,6	0,04	0,83	9,1

Nota: (Álamo *et al*, 2016, p.359)

Clozapina

Breve reseña histórica de la clozapina

La clozapina es el “patrón de oro” de los antipsicóticos atípicos, fue sintetizada en la década de los 50’ como herramienta alternativa en el tratamiento farmacológico de los síntomas de la esquizofrenia. (Inchauspe *et al* , 2018) así lo menciona, tras su revelación durante esta década, la utilización de neurolépticos se extendió rápidamente hasta hacerse fundamental para el tratamiento de la psicosis. Al poco tiempo se hizo evidente que había varios pacientes, hasta un 30%, cuyos efectos secundarios maníacos no mejoraban en absoluto con los neurolépticos. Las manifestaciones maníacas no mejoraban en absoluto con los neurolépticos habituales, de manera

que se llegó a un punto muerto por la ausencia de adecuación y la escasez de nuevas terapéuticas. (p.241)

Badilla (2012), desde la década de los cincuenta del siglo XX, se ha producido una auténtica insurgencia en el tratamiento de la esquizofrenia, que ha llegado a tres auténticos logros: la presentación clínica de la clorpromazina, la unión y posterior utilización del haloperidol y, por último, la divulgación de la clozapina, un medicamento con atributos anómalos como antipsicótico, y su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia. La eventual llegada de los primeros fármacos, marcó el inicio de la psicofarmacología, así como la clozapina marcó el camino para el desarrollo de nuevas moléculas. (p.85)

(Palma *et al*, 2011) describe que existen tres hechos importantes, los cuales son relevantes mencionar para comprender los inicios de la clozapina y como se estableció como un fármaco prototipo de los antipsicóticos atípicos. Estos hechos calan desde su síntesis, su posterior comercialización, su cuestionamiento debido a diversos estudios, así como de su naturaleza antipsicótica o como antidepresivo tricíclico, su retiro, complicaciones, su reincorporación, y su uso actual en los pacientes resistentes a la terapias con otros antipsicóticos.

- El primer hecho importantes se dio en Suiza, en la ciudad de Berna, por medio de la firma de laboratorios clínicos Wander, donde por medio del doctor, F. Hünziker, el cual en 1958, sintetizó la clozapina. Este fármaco es el resultado de una serie de moléculas nuevas llamadas dibenzoxazepinas, las cuales estaban siendo investigadas por estos laboratorios. Presentado similitudes, con la imipramina, pero debido a su perfil farmacológico, se estableció como droga antipsicótica. Dos años más tarde fue acreditada, en 1961 fue utilizada para el primer ensayo clínico. Luego de haberse realizado dos ensayos, el segundo demostró contundentemente su eficacia, lo que significó que estaba lista para su comercialización. Y así fue como sucedió, en 1962 fue aprobado su uso en Suiza, para luego ser distribuida por alrededor de 34 países.
- El segundo hecho importante, se da diez años después de su comercialización con la muerte de un paciente, tratado con clozapina, esto relacionado con agranulocitosis que produce el fármaco, sin embargo esto solo fue un aviso de lo que se avecinaba. En 1975 tres años después de la primera muerte reportada, se da

un hecho de suma relevancia, el cual fue el motivo de retirada del producto del mercado. Este hecho se dio, en Finlandia donde se reportó la muerte de 8 personas a causa de la agranulocitosis. Sin embargo debido a su eficacia y ventajas que presentaba frente a los otros antipsicóticos convencionales, se replantea su utilización.

- El tercer hecho importante se dio en 1988, mediante un estudio a doble ciego y multicéntrico, este hecho marca la pauta inicial de la reintroducción de la clozapina en el mercado, el estudio fue realizado por Kane et al. Este estudio ejecutó un análisis mediante la utilización del fármaco, en pacientes con esquizofrenia refractaria tratados con antipsicóticos típicos o de primera generación a dosis elevadas sin obtener respuesta terapéutica sobre los síntomas de la enfermedad. De modo que los resultados arrojados demostraron la eficacia superior de la clozapina, con el estudio una vez publicado, se dio la aprobación de la reincorporación del fármaco en Estados Unidos y Gran Bretaña, mediante los laboratorios Sandoz Pharmaceutical. Sin embargo, se establecieron normas para su despacho, de manera que se siguiera un monitoreo en pacientes con esquizofrenia refractaria, y que se les administrara el fármaco, y se hiciera un monitoreo sobre el conteo de leucocitos para prevenir, la reacción adversa de la agranulocitosis.(p.45)

Características de la clozapina

El cerebro está formado por un conjunto de asociaciones notablemente planificadas, compuestas por células específicas llamadas neuronas, que conversan entre sí mediante reacciones fabricadas. La misión de los psicofármacos es normalizar las alteraciones de la correspondencia fabricada entre las neuronas, cambios realizados por las contaminaciones mentales. Se trata de cualquier cosa menos de una partícula que va como oponente en varias estructuras de conexión neuronal, dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos.

La actividad de los antipsicóticos depende de su afinidad con los distintos receptores de las neuronas... Un antipsicótico original, por ejemplo, el haloperidol, tiene su mayor predilección

por los receptores de la dopamina. Afición por los receptores D2/D1 de la dopamina. La clozapina, por su parte, es proclive a varios receptores y, en general, tiene poca predilección por los receptores de dopamina, que es la sinapsis que se cree que está generalmente atrapada en la esquizofrenia. Este es el rasgo bioquímico de los antipsicóticos de segunda edad y la motivación por la que ahora y de nuevo se alude a ellos como atípicos.

La Clozapina es clasificada como un antipsicótico atípico perteneciente a la familia de la dibenzodiazepinas tricíclicas, se caracteriza por su antagonismo serotoninérgico, con una fuerte afinidad de la subclase de receptor 5-HT 2A / 2C. Así mismo sucede con los receptores de dopamina, presenta un fuerte antagonismo por estos, excepto en los casos de D2, donde la unión es más débil. Esto se ve reflejado en la disminución del efecto del síndrome neuroléptico. Los antagonistas impiden la activación del receptor. La inhibición de la activación da lugar a diversos efectos. Los antagonistas aumentan la función celular cuando bloquean la acción de una sustancia que normalmente disminuye la función celular. (Drug Bank, 2021)

Mecanismo de acción

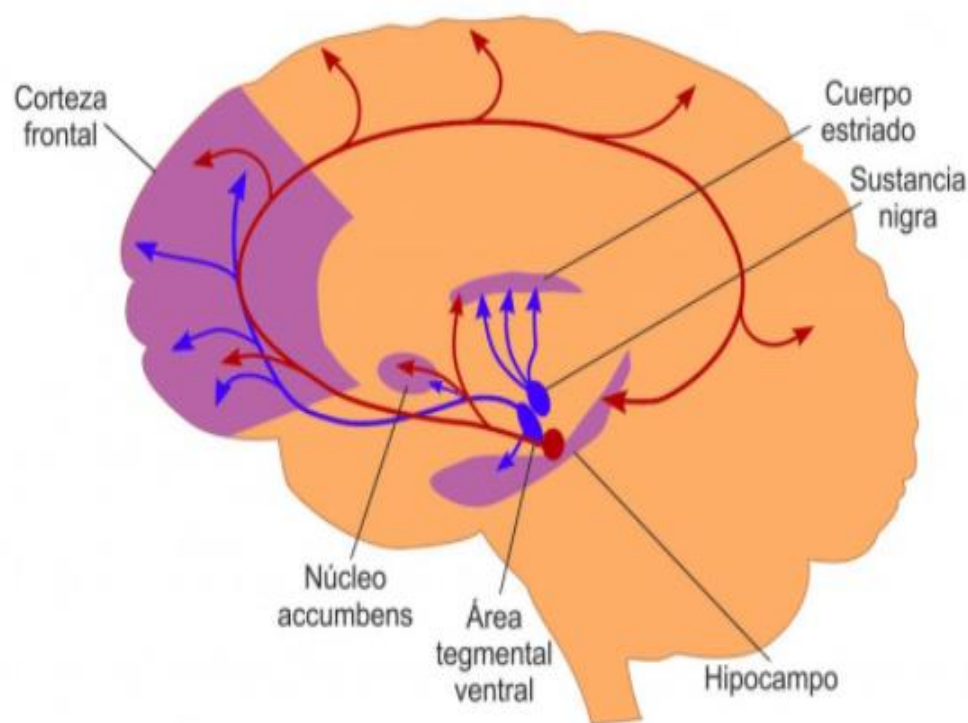
El componente específico por el que funciona la clozapina no está totalmente claro, aunque evidentemente es significativamente más desconcertante que los antipsicóticos convencionales, probablemente incluyendo marcos de sinapsis como la serotonina, la noradrenalina, la acetilcolina y cambiando provincialmente la utilidad del marco dopaminérgico mesolímbico). Antipsicóticos, subordinados a las benzodiazepinas. Antidopaminérgico frágil (bloquea los receptores dopaminérgicos D1 y D2), anima marginalmente la creación de prolactina. Presenta acción antiemética, anticolinérgica, calmante y obstructiva alfa-adrenérgica. Asimismo, tiene un débil movimiento obstaculizador ganglionar, antihistamínico y antiserotonérgico. 5HT2. (Herlyn, 2016)

Casi con toda seguridad, la actividad antipsicótica de la clozapina está intervenida por una mezcla de consecuencias opuestas para los receptores D2 en la vía mesolímbica y los receptores 5-HT2A en el cerebro. El bloqueo D2 aligera las manifestaciones positivas, mientras la oposición de 5-HT2A mitiga los efectos secundarios negativos. El carácter atípico viene dado por el doble bloqueo 5HT2 - D2. No obstante, tiene muy posiblemente los perfiles farmacodinámicos más

intrincados. Puede lograr una actividad antipsicótica con una barrera de receptores D2 inferior al 60%, que se considera la base importante para la adecuación del fármaco. (Drug BanK, 2021)

La esquizofrenia está asociada con la alta actividad en la vía mesolímbica mediada por un exceso de dopamina. La vía mesolímbica está asociada a una de las principales estructuras dopaminérgicas a nivel cerebral, está compuesta por una serie de estructuras que trabajan en conjunto, la vía mesolímbica conecta con estructuras, el mesencéfalo sistema límbico, área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens, conectándose con otras estructuras como la amígdala e incluso la corteza prefrontal. De modo que son necesarias para el funcionamiento y desarrollo de la persona, estas funciones están centradas en la captación y encuentro de impresiones de alegría y satisfacción. (Amador & Bosch, 2014)

Figura N° 7. Estructuras que conecta la vía mesolímbica.



Nota: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/via-mesolimbica>

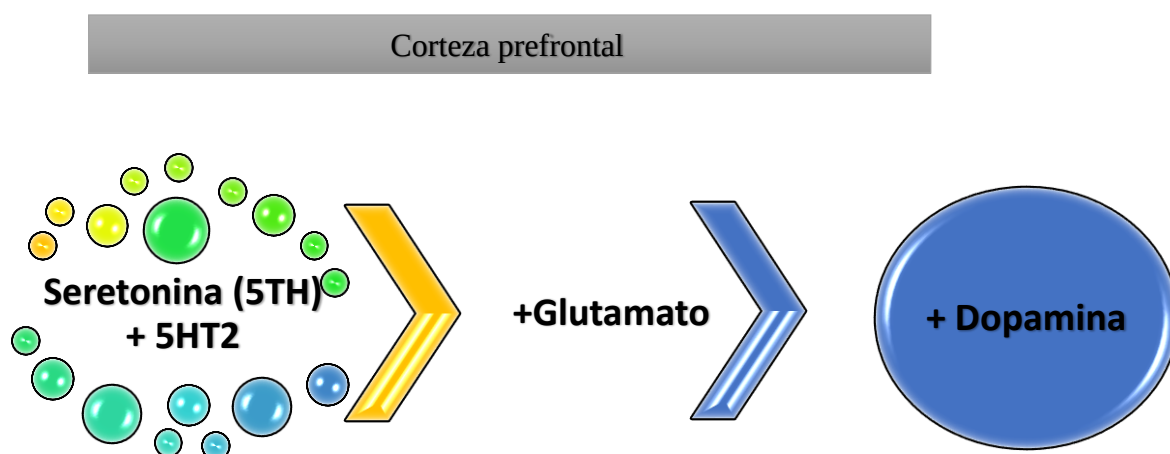
Con lo anterior, se puede llegar a comprender que la clozapina actúa bloqueando parcialmente receptores de dopamina en la vía mesolímbica, realizando un bloqueo intermitente, de manera que lo que hacen es unir por periodos al receptor (lo bloquean), entonces generan por

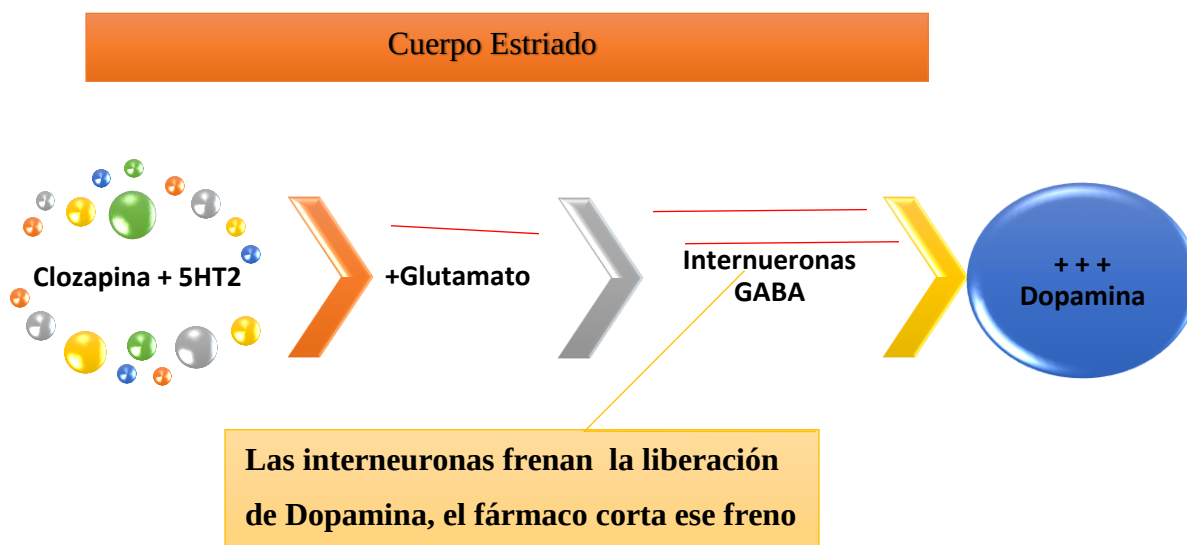
momentos que se estimule el receptor dopaminérgico, en otro momento lo inhibe y no permite que se estimule el receptor y así generar un equilibrio para que no haya un exceso de dopamina y para que no haya una deficiencia excesiva de dopamina, genera ese término medio a esto se le llama “hipótesis de disociación”. (Tienen disociación y asociación)

Otra situación, los D4 (otro tipo de receptores dopaminérgicos están sobre todo solo en las vías mesocorticales y mesolímbica), estos medicamentos son altamente selectivos por estos receptores, los D2 y D3 que están en los otros sitios casi no son bloqueados. Se sabe que la esquizofrenia no solo es dopaminérgico, sino también es sobre serotonina, estos medicamentos también actúan sobre los receptores 5HT2 antagonicamente.

Herlyn, (2016) detalla el funcionamiento de este doble bloqueo. Explicando que la conexión natural en la corteza prefrontal del neurotransmisor de serotonina y el receptor 5HT2, produce un efecto de “arranque”. Esto se debe a la interacción con las neuronas glutamatérgicas, ya que el glutamato a nivel de sistema nervioso central es de carácter inductor. Lo que a su vez regula la liberación de dopamina corriente abajo. Por otro lado en el cuerpo estriado entre las neuronas dopaminérgicos y glutamatérgicas existen pequeñas interneuronas que sirven de freno en la liberación de dopamina llamadas GABA. Cuando se produce el efecto de antagonismo del receptor 5HT2, elimina el freno de liberación de dopamina, lo que puede explicar la relación que existe en la disminución de los síntomas extrapiramidales, esto por el baño de dopamina que produce el bloque del receptor, lo que se contextualiza de la siguiente manera.

Figura N° 8. Liberación de dopamina en la corteza cerebral y cuerpo estriado





Nota: Elaboración propia 2021

Farmacocinética

La ingesta de clozapina por vía oral es del 90-95%; los alimentos no tienen ningún impacto en la tasa o el grado de asimilación. La clozapina pasa por una digestión de primer paso moderada, lo que provoca una biodisponibilidad total del 50-60%. En estado constante, cuando se administra dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en un plazo normal de 2,1 horas (rango de 0,4 a 4,2 horas), y el volumen de difusión es de 1,6 l/kg.) (León, Ruan, Schoretsanitis, & De las cuevas , 2020)

La clozapina se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. Su final es bifásico, con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (rango de 6 a 26 horas). Tras dosis únicas de 75 mg, la semivida terminal media fue de 7,9 horas, ampliándose a 14,2 horas cuando se alcanzan las condiciones de estado constante mediante la organización de porciones diarias de 75 mg durante 7 días como máximo. En el estado consistente, los incrementos de la porción de 37,5 a 75 y 150 mg administrados dos veces cada día trajeron consigo expansiones rectas correspondientes a la porción cerca bajo la curva de fijación/tiempo del plasma (AUC) y la parte superior, y focos de plasma insignificantes. (Kate, Grover , Aggarwal, Malhotra , & Sachdeva, 2013)

La clozapina es, a todos los efectos, totalmente utilizada antes del alta. De los metabolitos significativos, sólo el metabolito desmetilado es dinámico. Sus actividades farmacológicas son sugestivas de las de la clozapina, pero son significativamente más vulnerables y de duración más limitada. Sólo se distinguen indicios de la medicación inalterada en la orina y la defecación, con alrededor de la mitad de la porción administrada que se descarga en la orina y el 30% en los excrementos. (León, Ruan, Schoretsanitis, & De las cuevas , 2020)

Farmacodinámica

La clozapina es ampliamente metabolizada en el hígado por las enzimas CYP450, especialmente por CYP1A2, CYP3A4 y CYP2D6, su biodisponibilidad se ve influenciada por factores tales como la edad, género, hábito tabáquico, peso, ingesta de cafeína y por la ingesta concomitante de otras sustancias, lo cual explica la gran variabilidad interindividual que presenta la concentración de clozapina en plasma. (Castaño y Solórzano, 2018)

Sirva a modo de ejemplo, la diferencia en la concentración plasmática de clozapina en función del género, encontrándose en la mujer una concentración significativamente mayor de la que presenta en el varón; este hecho se debe en parte a que, en el organismo femenino, a igualdad de dosis/kg, la menor actividad del citocromo CYP1A2 condiciona un menor aclaramiento del fármaco. Además de la presencia de un metabolismo lentificado, la mayor proporción de grasa en el cuerpo femenino, implica un mayor volumen de distribución y, por tanto, una vida media más larga. (Castaño y Solórzano, 2018 p. 37)

Utilización de la clozapina en la esquizofrenia refractaria

El Ministerio de Salud de Chile, (2018) refiere a que la clozapina es un fármaco perteneciente a la familia de los antipsicóticos utilizado en el tratamiento de pacientes cursando esquizofrenia resistente, es decir, pacientes que no han logrado una remisión adecuada de sus síntomas luego de dos ensayos consecutivos con dos antipsicóticos diferentes por un tiempo y en una dosis adecuados, al menos uno de los cuales debe haber sido un antipsicótico atípico.

La y Ezcurra (2011) opinan que la esquizofrenia refractaria se consideraba como esquizofrenia crónica o pacientes con múltiples re hospitalizaciones, y expone que el uso de la clozapina, como un antipsicótico ha tenido un papel importante en la gestación del concepto de esquizofrenia refractaria

En Colombia, Castaño y Solórzano, (2018), explican que en un momento de la historia, se restringía al uso compasivo para los casos de esquizofrenia, resistentes al tratamiento.

En 1984, se realizó un estudio doble ciego de 6 semanas en 16 sitios de EE. UU. En el que se comparó la clozapina con la clorpromazina. Se demostró que la clozapina tiene una superioridad definida sobre la clorpromazina. La mejoría no solo continuó después de 6 semanas, sino que el fármaco funciona tanto con síntomas positivos como negativos en la esquizofrenia. Kane, Heidfeld, Singer y Meltzer, finalmente pueden demostrar que la clozapina es un antipsicótico eficaz sin síntomas extrapiramidales y, por lo tanto, se denomina “atípica”. Aunque tuvo otros efectos secundarios benignos, como somnolencia, hipersalivación, hipotensión y una propensión a disminuir el umbral de convulsiones, la clozapina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. (p. 19)

Nuevos usos de la clozapina

En Chile, según el Ministerio de Salud (2018) otros usos de la clozapina, son:

- Pacientes con esquizofrenia resistente a antipsicóticos clásicos
- Pacientes con esquizofrenia que no toleran efectos adversos de otros antipsicóticos.
- Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistente a otros fármacos.
- Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente. (P. 6)

A nivel nacional, el Ministerio de Salud, publicó el nuevo prospecto internacional de Leponex, de la casa farmacéutica Novartis, en el cual, el prospecto hace alusión a la segunda indicación farmacológica. Resaltando el respaldo a nivel científico, que existe para indicación y el uso a nivel mundial, como los países pertenecientes a la unión Europea, E.E.U.U, Argentina, Uruguay, Chile, entre otros. Esta se describe de la siguiente manera

Leponex está indicado para reducir el riesgo de conducta suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo cuyos antecedentes y estado clínico reciente permitan suponer que corren un riesgo crónico de reaparición de la conducta suicida. Por conducta suicida se entienden los actos del paciente que lo ponen en peligro de muerte. (Sikharam, 2016)

Meltzer et al (2017), mencionan que más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, llegan a intentar cometer acciones de autoagresión o a presentar recurrencia en la ideación suicida, y que alrededor del 10% terminan cometiendo acciones contra la vida. Debido a esto se vio en la necesidad de estudiar a 980 pacientes los cuales presentaban cualquiera de los dos trastornos, alrededor del 30% eran refractarios a otros tratamientos. El estudio se realizó por 2 años comparando la clozapina con otro antipsicótico llamado olanzapina, en este estudio se analizaron a los enfermos semanalmente por 6 meses y luego mensualmente por 18 meses. Este estudio puso en evidencia la superioridad de clozapina remisión sobre la ideación suicida y conducta agresiva (p.89)

Siguiendo la misma la línea, Juárez (2018) realizó un estudio prospectivo en la Universidad Autónoma de Nuevo León, a doble ciego por 16 semanas, en pacientes jóvenes de entre los 6-20 años, utilizando dos tipos de antipsicóticos, los cuales fueron clozapina y risperidona. De manera que el objetivo primordial fue evaluar el tratamiento de agresión en el trastorno de la conducta, utilizando las escalas establecidas a nivel internacional, para evaluar la mejoría en los síntomas de la conducta agresiva, se concluyó que los pacientes con clozapina mostraron un mejor perfil de respuesta al tratamiento, de manera que los que obtuvieron mayor puntaje presentaron mayor mejoría, sin embargo es crucial señalar que estos pacientes fueron monitoreados debido al descenso de glóbulos blancos que produce clozapina(p.80)

Otro estudio, que brinda datos importantes de la utilidad de la clozapina fue el realizado por Volavka (2014) La clozapina es el mejor tratamiento, basado en pruebas para los pacientes con esquizofrenia que muestran una conducta violenta. La prueba de la prevalencia de la clozapina en los impactos antiagresivos se basa, hasta cierto punto, en preliminares controlados aleatorizados y de doble ciego. Uno de los preliminares analizó la clozapina, el haloperidol, la olanzapina y la risperidona en 157 pacientes con tratamiento analizado con esquizofrenia o problema esquizoafectivo. Las puntuaciones en la fase de antagonismo de la PANSS se utilizaron como variable dependiente en los exámenes que han demostrado la predominancia de la adecuación de la clozapina en el examen con la risperidona y el haloperidol. En cualquier caso, ni la risperidona ni la olanzapina fueron mejores que el Haloperidol. (p.13)

Controles de seguimiento en pacientes con administración de clozapina

En un estudio realizado en el año 2015, por Tamayo y otros recomendaron:

- Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico que incluya un hemograma
- Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben manejo farmacológico con clozapina deben tener un seguimiento con hemograma así: - Antes de iniciar el tratamiento (como a todos los pacientes a los que se les inicia un antipsicótico) - Semanal durante los tres primeros meses - Mensual a partir del tercer mes hasta el año - Cada seis meses a partir de un año.
- A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia en tres cuadros hemáticos sucesivos una disminución progresiva de los leucocitos, el médico debe realizarle un hemograma cada 72 horas hasta que el aumente el recuento.
- A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm³, se recomienda al médico suspender la clozapina
- A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia a los que se les suspendió la clozapina por leucopenia, el médico debe continuarle el seguimiento hematológico cada 72 horas hasta que el aumente el recuento. (p. 134)

En España, el Ministerio de Salud y Consumo (2020), publicó su reciente actualización competente a las nuevas actualizaciones de monitoreo, respecto a la prescripción, despacho y consumo de clozapina, donde hace mención, a que es necesario primero que la prescripción siempre se haga por un especialista en Psiquiatría, y como medida se debe realizar diez días previos al menos dos monitores, donde el recuento de leucocitos debe estar por encima de los 3500 o ser igual a estos. En cuanto a los neutrófilos, debe ser una cifra superior o igual a los 1500, los dos controles deben mostrar un regularidad en cuanto a parámetros, de no ser así es necesario otra prueba de control para validar el resultado, antes del inicio del tratamiento. (p.21)

El Ministerio de Salud de Argentina, Colombia, España y Uruguay, establecieron en la actualización del protocolo, el nuevo monitoreo publicado por Food and Drug Administration

(FDA por sus siglas en inglés) respecto a los controles en los cuales, destaca la necesidad de medir los parámetros metabólicos, así como realizar un electrocardiograma para evaluar los niveles cardiacos del pacientes, también se debe hacer una evaluación durante el tratamiento de los niveles de Eosinófilos, debido a que niveles por arriba de los 3000/mm³ se debe suspender el tratamiento hasta regularlos a los 1000/mm³, en caso de trombocitopenia de 50 000/mm³/L, se debe suspender el tratamiento, existen otros valores de los cuales el manejo no es tan riguroso. (Sikharam, 2016, p. 12)

Figura N° 9. Casos en lo que debe de suspender el tratamiento con Clozapina.

Leucopenia (<3.000 mm ³ /L)
Neutropenia (<1.500 mm ³ /L)
Eosinofilia ($\geq 3,0 \times 10^9/L$)
Trombocitopenia (< 50.000 mm ³ /L)
Trombofilia (>750.000 mm ³ /L)
Sospecha de miocarditis o miocardiopatía se suspenderá el tratamiento de inmediato y se derivará al paciente a cardiología.
Aumento del intervalo QT > 500mseg.
Incremento relevante de los valores hepáticos (> doble del valor normal) más presencia de clínica (ictericia, rash...).
Íleo paralítico.
La presencia de otros efectos secundarios (ej: convulsiones, síndrome metabólico, fiebre benigna...) no obliga a interrumpir el tratamiento con clozapina pero sí al estudio de los mismos y manejo sintomático.

Nota: tomado Manejo de Clozapina en el AGCPSM del H.U. 12 de Octubre (Madrid). Cuadernos de Salud Mental del 12 (2019) N° 15.

La FDA mediante su programa de monitoreo (REMS, por sus siglas en inglés) hace la recomendación sobre los controles cardiacos, mencionando que antes de iniciar el tratamiento con clozapina se debe realizar un electrocardiograma, según el criterio del especialista tratante se puede realizar, la prueba cuatro o seis semanas después de iniciada la medicación. Durante la administración de clozapina, se puede producir hipotensión ortostática, con o sin síncope, así como colapso circulatorio acompañado de paro cardiaco. Estas manifestaciones son raras, pero se deben tener presentes. Normalmente la aparición se da con los ajustes de la dosis inicial, o en

aumentos bruscos de clozapina. Por lo tanto es necesario que los pacientes que inicien tratamiento con clozapina estén bajo vigilancia por el especialista a cargo en cada cita de control por signos sugestivos de miocarditis, con taquicardias persistentes en reposo, arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. (Food and Drugs Administration, 2016)

Figura N° 10. Acciones durante el monitoreo de Clozapina en la práctica clínica.

Investigations	Baseline	Further testing frequency*	Yearly*
WBC count, DC, ANC	x	Weekly for 18 weeks [†] , fortnightly up to one year, and then monthly	
FBC	x		x
Urea and electrolytes	x		x
LFT	x		x
Lipids	x	3 monthly for first year	x
FBG [†]	x	1 month, every 4-6 months	
ECG	x	After dose changes	x
Physical examination	x	Weekly during titration [†]	x
BP, postural drop	x	Acute monitoring. Frequently during dose titration [†]	x
Pulse	x	Acute monitoring. Frequently during dose titration [†] , definitely in the first 1-2 months	x
Temperature	x	Acute monitoring. Frequently during dose titration [†]	
Weight	x	Frequently during first 3 months, every 3 months for first year	x
BMI	x	1, 3, 4-6 monthly	x
Waist circumference	x	1, 3, 4-6 monthly	x
Cardiovascular monitoring	x		x
Smoking status	x	Regularly at follow-up	
Review of co-prescribed medications	x	Regularly for drug interactions, as additional medications are prescribed	
Serum clozapine		As necessary. 3 monthly, if dose is 600 mg or more	x
Prolactin		Not specifically needed for clozapine, consider when relevant	
EEG		When relevant	

Nota: tomado (Nilamadhab *et al*, 2016)

Controles de prescripción

La prescripción como se mencionó anteriormente, estará a cargo del especialista en Psiquiatría, el cual tiene como función primordial, explicarle al paciente, encargado y/o cuidador del paciente, sobre el tratamiento, el cual consiste en una primera etapa y que es la más importante de 18 semanas de tratamiento, que según los resultados de los hemogramas, se realizarán 1 o 2 veces por semana, según el recuento y necesidad del especialista para evaluar, la continuidad del tratamiento. Otra parte de la cual debe velar el médico tratante, es sobre de la firma del consentimiento informado, así como evacuar todas las dudas. (Comité Local de ATENFAR HNP 2021)

La principal recomendación que menciona, la FDA en su programa de monitoreo, para la prescripción de clozapina, se relaciona con la implementación de una herramienta, donde se pueda dar seguimiento a los pacientes, donde el equipo tratante, pueda evaluar los parámetros necesarios para seguir con el tratamiento, incluyendo el equipo encargado del despacho del medicamento en este caso el farmacéutico. Otra necesidad con la que debe seguir esta herramienta, es de darle continuidad del tratamiento mediante interconsulta, en los otros niveles de atención, así como la inclusión de un documento digital, donde establezca los lineamientos necesarios para el manejo de este tipo de medicamentos. (Food and Drugs Administration, 2016)

A nivel nacional, la Caja Costarricense de Seguro Social, en aras de mejora ha implementado distintas herramientas digitales con las cuales, se puede obtener un sinnúmero de beneficios, como lo es la interconsulta y seguimiento de los pacientes tratantes, y el monitoreo de las distintas patologías, una de esas herramientas es el EDUS o Expediente Digital. La iniciativa principal es que el especialista, de manera obligatoria prescriba todos los parámetros necesarios para la prescripción de la clozapina, y el cumplimiento de los trámites administrativos. Con esto se garantiza el adecuado uso del medicamento, en disposiciones de cumplir con las recomendaciones.

Controles de despacho

Montealegre (2016) explica los controles de despacho y la responsabilidad del personal de farmacia sobre la entrega de clozapina.

Las farmacias podrán ser Hospitalarias, Internas, Obra Social, Oficinal (para pacientes que no puedan obtener el medicamento en el hospital u Obra Social). Las farmacias para pacientes ambulatorios, sólo podrán dispensar medicamentos que incluyan en su formulación clozapina contra la presentación de una receta con la leyenda “Hemograma Normal” y la fecha de realización del hemograma, extendida por un médico tratante. La responsabilidad del cumplimiento de los mencionados requisitos estará a cargo del farmacéutico responsable de la farmacia, quien deberá expender en cada caso la marca solicitada por el profesional. (p.17)

El despacho del medicamento se realizará mediante un profesional en farmacia, el cual tiene la función de la verificación de los siguientes requisitos:

- Reporte de recuento leucocitos y neutrófilos, deben ser indicados en la receta digital y la herramienta del expediente digital, con la respectiva aprobación por el médico especialista tratante
- Reporte debe ser indicado de igual manera, con cada aumento de dosis o dosis de mantenimiento.

El paciente debe presentar la tarjeta, de retiro, con la cual garantiza un control de seguimiento. En la tarjeta se encontrará información de las semanas de tratamiento totales y fechas de retiro, dosis, tiempo cumplido de tratamiento. (Comité local de ATENFAR HNP, 2021)

Utilización de la clozapina en el hospital Nacional Psiquiátrico

La atención de los pacientes usuarios de clozapina, inicia a las 7 am en la consulta externa, está dividido en grupos de 17 a 15 pacientes que han sido ya antes seleccionados y organizados según la necesidad de los controles pertinentes de cada paciente.

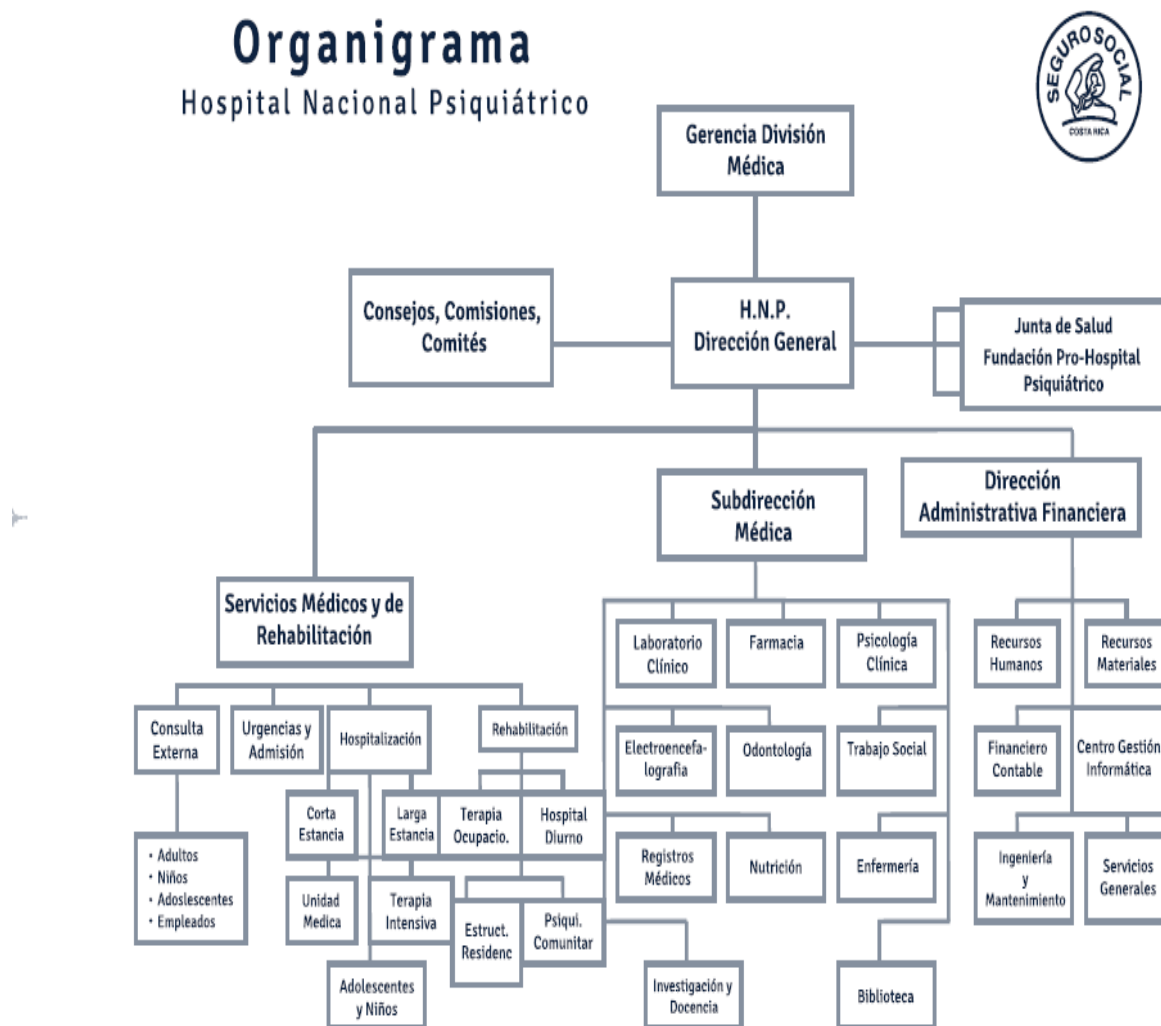
Una vez establecidos los grupos según el control, se les asigna la cita respectiva, que son los lunes o jueves de cada una o cuatro semanas, según lo establecido por especialista. Una vez en las instalaciones el medico inicia, con la citas establecidas, con las atenciones individualizadas, que corresponden primeramente a los controles de laboratorio, luego una merienda la cual es establecida por el servicio de nutrición, seguidamente charlas y actividades educativas.

A nivel nacional, el Hospital Nacional Psiquiátrico, es una de las primeras instituciones en crear una clínica especializada en el manejo de la clozapina, para la atención de pacientes con esquizofrenia. La atención integral y el desarrollo de la promoción de la salud, son elementos que han permitido la evolución de los procesos curativos a los procesos preventivos. De manera que el país a encaminado esfuerzos en que se integren elementos de esta magnitud en instituciones centrales, destacadas en la seguridad social, como lo es el Hospital Nacional Psiquiátrico. (Badilla Quesada, 2012)

El fortalecimiento de la salud de la personas, especialmente en los jóvenes de los 18 años en adelante, así como las personas que se encuentran en condiciones vulnerables, en riesgo social, se contemplan dentro de la misión de la Caja Costarricense del Seguro Social, en la prestación de servicios de salud de manera integral al individuo, a la familia y a la comunidad, de manera que se cumpla los principios filosóficos de la seguridad social. El establecimiento de líneas de acción, ha permitido llevar a la práctica estas gestiones, mediante procesos internos que tiene como finalidad desarrollar y afianzar nuevos modelos de atención, donde incluya la educación a los pacientes y robustecer la promoción de la salud. (Cheng & Montero, 2019)

Con lo anteriormente expuesto, explica como en un esfuerzo en conjunto por resolver una necesidad de un grupo de personas en específico que son atendidos en la consulta externa del Hospital Nacional Psiquiátrico, el equipo multidisciplinario establece la creación de un protocolo en la atención integral en pacientes con tratamiento con clozapina, la experiencia obtenida en el trabajo constante, permite que el documento contenga requerimientos confiables, para la atención.

A continuación, se hace una pequeña descripción de la historia y funcionamiento del Hospital Nacional Psiquiátrico

Figura N° 51. Organigrama del Hospital Nacional Psiquiátrico

Fuente <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v29n2/art02.pdf>

Reseña Histórica:

El Hospital Nacional Psiquiátrico desde su apertura trató de ser una institución rehabilitadora y así lo expresan las actas de la fundación del Hospital en 1890. Este logro no fue fácil en vista de que el mundo no contaba con medicamentos que modificaran la evolución natural de las enfermedades mentales graves hacia el deterioro y es por ello que eran limitados los egresos y muchas de las personas continuaban toda su vida en el encierro. El Hospital tuvo excelentes programas y recurso humano pero las personas usuarias seguían deteriorándose. Después del advenimiento de los medicamentos el cambio fue lento. El estigma pesó mucho y el depósito de personas enfermas en

los hospitales continuó. Se requirió más de presión, sensibilización y capacitación por parte de las organizaciones de derechos humanos, para que el mundo creara programas de rehabilitación y mecanismos de atención comunitarios para que las personas con enfermedad mental puedan permanecer reintegradas en las familias y comunidades.

El Hospital Nacional Psiquiátrico creó un excelente programa de rehabilitación, es en este proceso de rehabilitación que se incluyen e implementan programas para que las personas con discapacidad asociada a la enfermedad mental alcancen su máximo nivel de funcionamiento tanto en habilidades de la vida diaria básica, instrumental y compleja, así como habilidades cognitivas, sociales, físicas y ocupacionales. Además el programa de rehabilitación facilita la correspondiente coordinación ante otras instituciones del país, para que puedan apoyar el desarrollo de habilidades educativas y laborales que promuevan una reinserción social real. Este quehacer por parte de los equipos interdisciplinarios y de apoyo del hospital ha sido sumamente exitoso, logrando disminuir drásticamente el número de personas con habilidades perdidas ya sea como resultante de su deterioro por la enfermedad en sí o por el daño colateral de los medicamentos o la reclusión.

El Siglo XXI nos mostrará un nuevo Hospital con metas y objetivos claros de atención especializada producto del abordaje Revista Cúpula 2015; 29 (2): 7-8 8 neuropsicofarmacológico en asociación con la rehabilitación y la participación activa de la comunidad. Este abordaje integral evitará las largas permanencias de personas enfermas en el Hospital que es la causa inicial del abandono familiar. La resultante de todo este proceso será una persona usuaria conviviendo en un sitio no hospitalario llámese familia, albergue, residencia privada, red de cuido, hogar grupal o habitación individual, rodeado de un ambiente real y sano con vivencias cotidianas que fortalezcan su desarrollo y le den mejor calidad de vida que es el fin último de la suma de todos los esfuerzos de cada uno de los profesionales que intervienen así como el fin último del Hospital, la Caja Costarricense de Seguro Social y las otras instituciones que participan en la integración y permanencia de estas personas en la sociedad, recuperando su dignidad, participación y respeto al derecho a ser tratado como ser humano sin estigmas ni prejuicios. (Revista Cúpula, 2015 p. 7-8

Este fortalecimiento de la desinstitucionalización le permitirá al Hospital seguir cumpliendo con la política pública de apoyar al primer y segundo nivel para el seguimiento de estas personas en red y el asumir el abordaje de las patologías mentales emergentes relacionadas con adicciones, violencia, desintegración familiar, algunas de ellas desatendidas aún.(Revista Cúpula, 2015 p. 7-8)

Farmacia Hospital Nacional Psiquiátrico

Antecedentes del servicio de farmacia

En los inicios se utilizaba el denominado botiquín a cargo de algunas personas empíricas y se despachaba mediante una lista indicada por el médico tratante.

En los años 50 aproximadamente que se incorporó el uso de recetas y se inició con el uso de medicamentos como la Clorpromazina y la Reserpina, que se prescribían para el tratamiento de la esquizofrenia. Además para 1955 se incorporan dos personas más como auxiliares y en el año 1956 ingresó el Lic. Mario Bonilla Paniagua y se cristalizó la Farmacia.

Posteriormente en 1966 se estableció la Farmacia de la Consulta Externa, la evolución llevó a que en los años noventa, la profesión farmacéutica se cambia para dar paso a una orientación en exclusiva, dirigida al medicamento, a una atención propia del paciente o usuario, tomando en cuenta la garantía de calidad, la seguridad y eficacia del medicamento.

Para el año 1990, el Hospital contaba con alrededor de 1300 camas en el Servicio de Hospitalización y 300 camas del Hospital Chacón Paut, se brindaba servicio de “correo” para distribución de medicamentos a pacientes de todas las regiones del país, todo este trabajo se realizaba con base en controles manuales que incluían listados, etiquetado de indicaciones y de inventarios; los productos se recibían a granel teniendo que hacer preconteo, lo que dificultaba aún más el llevar estos controles.

En el año 2000 con el ingreso de más personal al servicio se logra incorporar un farmacéutico a la Clínica de Clozapina para intervenir en las decisiones sobre la correcta dispensación de un fármaco de mucho cuidado.

La formalización del Servicio de Información de Medicamentos (SIM), se logra entre los años 2009-2010 adquiriendo literatura para sustentar la labor informativa. Dos hechos importantes ocurren en el 2011 la creación del Centro de Atención a Personas con Enfermedad Mental y Conflicto con la Ley (CAPEMCOL) que albergaría alrededor de 60 camas representando un recargo laboral para la Farmacia, ya que no se asignó personal extra

para la atención de este centro penitenciario; además se instituye la Red Nacional de Atención y el programa de Atención Comunitaria. La infraestructura del Servicio de Farmacia en las tres áreas de almacenamiento, conservación y distribución de medicamentos, no es la adecuada para el óptimo desempeño de los procesos de atención y despacho de medicamentos, por lo que se realizan las gestiones ante las autoridades superiores para la remodelación de la infraestructura del Servicio. El despacho de medicamentos anual a pacientes hospitalizados, pacientes del CAPEMCO, pacientes de Consulta Externa y del Servicio de Urgencias es de 470 000 recetas aproximadamente.

La necesidad institucional de incidir en el uso correcto y racional de los medicamentos y sobre todo en alcanzar una adecuada adherencia en el uso de una terapia farmacológica determinada, que permitan maximizar los efectos beneficiosos de los medicamentos, ha hecho que el servicio de Farmacia incorpore en la práctica profesional la participación activa con los equipos interdisciplinarios, con los pacientes, familiares y comunidad, desarrollando estrategias de atención farmacéutica, a través de la participación en los equipos interdisciplinarios.

Principales programas que actualmente se desarrollan

Dentro de los programas y las actividades que se desarrollan están: • Atención Farmacéutica para mejorar adherencia al tratamiento a pacientes que asisten a diferentes programas como la Clínica de Clozapina, Clínica de Primer Episodio de Psicosis.

- Seguimiento de casos de pacientes hospitalizados.
- Revisión de interacciones medicamentosas.
- Revisiones bibliográficas para resolución de consulta al personal de salud.
- Educación a pacientes hospitalizados mediante inducción en los pabellones.
- Realización de pictogramas, horarios, organizadores, rotulación especial, el brindar UNIDOSIS a pacientes con egreso y a pacientes del Hospital Diurno y de Consulta Externa.
- Seguimiento farmacoterapéutico.
- Coordinaciones con red institucional y de apoyo al usuario para el seguimiento y adquisición oportuna de los medicamentos.
- Visitas domiciliarias.

- Desarrollo de campañas informativas, entre muchas otras actividades. (Revista Cúpula 2015; 29 (2): 41-45)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de Investigación

Se ha de describir la metodología a utilizar para esta investigación. En este capítulo se describirá el método que ha de ser aplicado al trabajo de investigación y las fuentes de información usadas para dicho fin. Según (Hernández 2014) la investigación como es: “un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema” trabajándose de manera directa sobre textos o documentos que se relacionen con el tema a estudiar, estimando la problemática de la investigación. (p.4). esto consiste en diferentes pasos: enfoque, diseño de la investigación, recopilación de la información, análisis de la información y presentación final.

La investigación de enfoque mixto brinda la posibilidad de mezclar los instrumentos y métodos de los enfoques cualitativos y cuantitativos. De manera que es importante la elección de esta metodología para desarrollar la presente investigación, de modo que se pueda emplear para darle respuesta al problema en cuestión.

1. Donde una primera parte se realizará una exploración exhaustiva de la información científica, con esto, se pretende recopilar información importante de las necesidades, normas y criterios necesarios para elaborar un protocolo del fármaco en cuestión. Además de esto justificar la importancia de actualizar la información, y validar las bases científicas y poder justificar que acontece para la investigación
2. Mediante una encuesta, se evaluará parámetros de importancia, los cuales permitirán tomar datos estadísticos de opiniones, conocimiento y necesidades de actualizar y socializar el protocolo nuevo. La encuesta se aplicará sobre una muestra de la población de las 7 sedes regionales existentes en la Caja Costarricense del Seguro Social, de manera aleatoria y estratificada. Además otro elemento que se utilizara para darle formato al documento, de manera que cumpla con lineamientos ya establecidos en la Caja Costarricense del Seguro Social, será el manual de guías y protocolos de la Caja Costarricense del Seguro Social.

3. Luego se realizará, la presentación, en conjunto con un cuestionario, en relación con el protocolo para la validación del mismo. Esta parte garantiza la realización del documento siguiendo los lineamientos ya establecidos a nivel institucional para la elaboración de protocolos y guías, además se emitirán criterios sobre el mismo, como retroalimentación, visto bueno y aprobación.

Las investigaciones en la actualidad abarcan distintas disciplinas haciendo que contengan datos cualitativos y cuantitativos integrando conocimientos nuevos, herramientas por personas con interés metodológicos diferentes, reforzando la necesidad de usar métodos mixtos. Este método presenta ventajas como poder realizar una investigación más profunda incluyendo más datos como números, gráficas, modelos analíticos y características propia del fenómeno en estudio que proporcionan textos, elementos visuales, el objetivo de este método es poder fortalecer nuestro estudio y con ello dar una mayor seguridad con resultados confiables de lo que ocurre con el fenómeno. (Hernández 2014).

Diseño de la investigación

Se hace referencia al término diseño según Wentz, (2014) citado por Hernández (2014) “al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de responder al planteamiento del problema”, una vez planteado la problemática se debe contestar de manera sencilla y concreta todas las interrogantes que se hayan hecho en este apartado de la investigación, además de poder cumplir con los objetivos que se fijaron.

El diseño de la presente investigación es exploratorio secuencial, debido a que se inicia con la recopilación de información y luego un análisis de los datos de las personas incluidas en una patología, su tratamiento farmacológico y controles de este mismo, para poder analizar el fenómeno como una totalidad, no existiendo manipulación intencional ni asignación al azar, otra característica importante que incluye este diseño son las encuestas y cuestionarios de opinión, las cuales se realizarán a expertos para que aporten información importante a la presente investigación (Hernández 2014) (p.155).

Descriptivo

Este diseño guía esta investigación porque se pretende describir la incidencia con que los pacientes son internados a causa de una mala adherencia del tratamiento, en donde se incluyen

variables como edad, género, sexo, también se indaga la incidencia de los abandonos de tratamientos a causa de variables como factores socioeconómicos, familiares o algún otro que influya de manera directa en el abordaje del apego al tratamiento (Hernández *et al* 2014).

En este estudio el investigador, pretende utilizar un diseño descriptivo, que pueda describir la información más relevante de la terapia con clozapina (prescripción, despacho y nuevos usos), tomando en cuenta todas las partes clínicas como terapia que se implementa en centros médicos, para el manejo de los pacientes que se encuentran con este tipo de tratamiento. Se quiere analizar e interpretar la información en términos claros y precisos, para identificar los factores importantes que deban ser medidos y discutidos

Correlacional

Según Gross (2010), señala que: “El objetivo es identificar las relaciones que existen entre los hechos para lograr una verdadera comprensión del fenómeno a estudiar, los estudios de esta índole son los estudios de casos, estudios causales comparativos y estudios de correlación”. (p. 04). Ayudan a descubrir fenómenos que se quieren saber, como de qué manera y por qué ocurren; con base en esto, entonces, se pueden comparar semejanzas y diferencias que existen entre fenómenos, para descubrir los factores que parecen seguir o contribuir a la aparición de ciertos hechos o criterios educativos.

En este trabajo de investigación se pretende utilizar un diseño de correlación entre los protocolos a nivel internacional en la actualidad de la clozapina y que se encuentran activos con respecto al actual en la CCSS, como modelo complementario para el manejo de pacientes que requieran tratamiento en la esquizofrenia refractaria, o trastorno esquizoafectivo con recurrencia en la ideación suicida. Permitiendo obtener información del fármaco, para poder analizar las características más relevantes (positivas y negativas), como una herramienta en la terapia de la esquizofrenia refractaria, trastorno esquizoafectivo con recurrencia en la ideación suicida. Esto con el fin de poder discutir los resultados más relevantes.

Fuentes de información

Según Villaseñor, Rodríguez (2016) “las fuentes de información son especialmente útiles para el investigador, quien no puede iniciar su trabajo sin tener el conocimiento previo de ellas. En todo proceso de investigación, cualquiera que sea su nivel (trabajo de curso, tesis doctoral,

redacción de libros, etcétera), se hace imprescindible su uso.” Las fuentes de información son necesarias para el inicio de una investigación de manera que es un instrumento relevante para el conocimiento de información y creación de la bibliografía. Las fuentes de información satisfacen todo tipo de demanda adecuándose a ellas con una variedad que las hace imprescindibles como instrumentos de trabajo o recursos informativos en cualquier búsqueda o necesidad informativa de modo que las fuentes de información satisfacen todo tipo de demanda adecuándose a ellas con una variedad que las hace imprescindibles como instrumentos de trabajo o recursos informativos en cualquier búsqueda o necesidad informativa.

Fuentes información primaria

Según menciona Hernández et al (2014) las fuentes primarias son:

“Las referencias o fuentes primarias proporcionan datos de primera mano, pues se trata de documentos que incluyen los resultados de los estudios correspondientes. Ejemplos de fuentes primarias son: libros, antologías, artículos de publicaciones periódicas, monografías, tesis y disertaciones, documentos oficiales, reportes de asociaciones, trabajos presentados en conferencias o seminarios, artículos periodísticos, testimonios de expertos, documentales, videocintas en diferentes formatos, foros y páginas en internet, etcétera”. La fuente primaria es aquella información original y nueva, que ha sido publicada por primera vez y además no ha sido interpretada o analizada por otra persona. Sampieri & Collado mencionan que una fuente de este tipo es:

Los documentos, testimonios u objetos originales que le permiten al historiador investigar directamente en ellos, sin la intervención de un intermediario (traducción, paleografía, edición, ente otros) porque se corre el riesgo de partir de una interpretación o segunda lectura. Generalmente, las fuentes primarias pertenecen al mismo período histórico que se esté investigando, pero no necesariamente, por ejemplo, puede haber varios años de diferencia entre dos documentos originales, pero si ambos tratan de un mismo suceso, no dejan de ser fuentes primarias en la misma investigación (2009, p.56).

Con lo anteriormente mencionado las fuentes primarias, son datos que generan pensamiento propio y que además componen la colección básica de una biblioteca, y pueden encontrarse en formato tradicional impreso como los libros y las publicaciones seriadas; o en formatos especiales como las microformas, las videocasetes y los discos compactos. Con esto las fuentes primarias se establecen como las utilizadas en Internet como PubMed, ElServier, Redalyc, Scielo, HBSCO, tesis, libros, BINASS. Esto para obtener información confiable y de validez que dé peso a la investigación.

Con lo anterior, cabe resalta que las fuentes primarias del presente trabajo de investigación competen a los profesionales en farmacia, médicos generales, psiquiatras, de las 7 áreas de salud a los cuales se les aplico la encuesta de opinión y conocimiento.

Otra fuente primaria, está conformada por el comité validador, el cual esta conformado por 4 profesionales en el área de farmacia, y dos médicos especialistas en psiquiatría, a las cuales se les aplico el cuestionario validador.

Fuentes información secundarias

Las fuentes secundarias contienen información organizada, elaborada, producto de análisis, extracción o reorganización que refiere a documentos primarios originales. Son fuentes secundarias: enciclopedias, antologías, directorios, libros o artículos que interpretan otros trabajos o investigaciones, interpretan y analizan fuentes primarias. Las fuentes secundarias son textos basados en fuentes primarias, e implican, generalización, análisis, síntesis, interpretación o evaluación.

La fuente de información secundaria es aquella que se obtiene mediante los resultados de la utilización de fuentes primarias, es decir, contiene información primaria, pero sintetizada y reorganizada por un autor diferente al de la fuente original. Este tipo de fuente facilita y maximiza el acceso a las fuentes primarias debido a que en muchos casos se muestran organizadas para que el investigador no tenga que realizar búsquedas en diferentes sitios físicos o electrónicos, un ejemplo de ello son las bibliotecas virtuales.

Fuentes información terciarias

Por su parte las fuentes terciarias se caracterizan por recopilar la literatura primaria y

secundaria y facilitando la recuperación de información de las fuentes citadas. En esta investigación solamente se emplearon fuentes primarias y secundarias. Son repositorios de fuentes secundarias contienen, información multidisciplinaria, lo son de mucha importancia por enriquecer mucho más la investigación. Según menciona (Astua Benavides, 2017)“Son guías físicas o virtuales que contienen información sobre las fuentes secundarias y remiten a ellas. Siguen la lógica y el diseño de bases de datos, con campos recuperables mediante diferentes recursos especialmente elaborados para ello.”

Con base en lo mencionado, las fuentes terciarias para el desarrollo de esta investigación abarcan información utilizada para abordar de forma adecuada los temas en relación con el problema de estudio. De los cuales de libros digitales obtenidos de la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas por medio de ELibro, HSBESCO y Access Medicina; además de otras publicaciones obtenidas de bases de datos como Google académico, PubMed, latindex. Se intentó que tanto para las fuentes primarias como las secundarias todas las fuentes de información se ajustaran a no más de los 5-10 años de antigüedad, al mismo tiempo que fuesen de revistas y sitios web oficiales y confiables establecidas por el ente evaluador.

Procedimiento de selección de la población

Se compone por todas las características del fenómeno que se quiere estudiar. Es el conjunto de las unidades que constituyen el objeto de investigación, debe contar con ciertos criterios de inclusión que faciliten la definición y que a su vez aporten mayor precisión y exactitud. El autor Abellán define población como:

Variable aleatoria o magnitud numérica de naturaleza aleatoria asociada a los individuos sobre los que se desarrolla una experiencia, cuyo resultado depende del azar. Es un conjunto de todos los elementos a los que se somete a un estudio estadístico (2013, p.45).

La población está compuesta por el personal profesional, de farmacia, medicina general y especialista psiquiatría perteneciente a las 7 sedes regionales de la Caja Costarricense del Seguro Social los cuales brindarán información y criterios de sus experiencias, del tratamiento con clozapina, para un total de 53 profesionales, de los cuales 9 pertenecen a la regional Central

Norte. 6 regional Brunca, 7 Huetar Atlántica, 5 Huetar Norte, 7 Pacífico central, 8 Chorotega, 11 Central Sur.

Delimitación de la población

El proceso de validación mediante la presentación y cuestionario se llevará a cabo, en el comité local de ATENFAR del Hospital Nacional Psiquiátrico, durante el segundo cuatrimestre del año en curso, donde la población delimitada serían los profesionales farmacéuticos y psiquiatras, que conforman el actual comité, esto se realizará mediante un cronograma ya establecido, donde se expone el protocolo, para optimización del mismo de ser necesario y la validación. Para la encuesta se utilizarán las áreas de salud que conforman la Caja Costarricense de Seguro Social y la encuesta se realizará aleatoria estratificada, con esto se podría evidenciar las necesidades pertinentes que podría suplir, e implementar como una herramienta en el abordaje terapéutico de pacientes con esquizofrenia refractaria.

Tipo de muestra

Hernández *et al.*, mencionan que el enfoque cualitativo: “La observación es formativa y constituye el único medio que se utiliza siempre en todo estudio cualitativo. Podemos decidir hacer entrevistas o sesiones de enfoque, pero no podemos prescindir de la observación”. Por otro lado, para el enfoque cuantitativo, la observación es un método de recolección de datos, que consiste en el registro sistemático, válido y confiable de comportamientos y situaciones observables, a través de un conjunto de categorías y subcategorías. Todos los datos obtenidos de la observación serán representados mediante tablas y gráficos, para una muestra e interpretación de resultados más fácil. (Hernández *et al.* 2014, p.403).

La muestra es una parte de la población a estudiar con el fin de recabar datos para evaluar alguna problemática. Así mismo Según Bautista (2014), menciona que el acto de muestrear “Es el acto de seleccionar un subconjunto de un conjunto mayor, universo o población de interés para recolectar datos a fin de responder a un planteamiento de un problema de investigación.” Se buscan modelos que tengan y cumplan las características de estudio donde se puedan evaluar el objetivo de estudio.

El tipo de muestra por utilizar fue aleatoria estratificada según, Castro (2018), este tipo de muestreo permite dividir la población, en clases o estratos y escoger aleatoriamente, un número

de individuos de cada estrato o clase. De manera que la muestra, que se utiliza es aleatoria estratificada, sobre las 7 áreas de salud, que forma parte de la institución. La utilización de la herramienta SIFA, permite seleccionar la muestra, de manera aleatoria basándose unidades que presenten movimientos auxiliares del medicamento no menores a 5 cientos (500, esto permitirá garantizar que los profesionales tanto farmacéuticos, médicos generales y psiquiatras que formen parte de la muestra esten contacto directo con el fármaco

Criterios de inclusión

En esta investigación se utilizarán artículos, revistas, protocolos, libros de texto tanto digital como físicos, entre otros, con un rango de 10 años, comprendiendo el periodo del 2010 al 2020 inclusive, tanto en idioma inglés como en español, se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén comprendidos en este periodo y que contengan información sobre trastorno esquizofrenia refractaria, controles de despacho y prescripción de la clozapina, tratamientos farmacológicos alternativos con clozapina, clozapina en conducta violenta, protocolos de clozapina, y sus nuevas evidencias, clozapina y sus efectos adversos.

Se incluye una herramienta de cuestionario a personal profesional y capacitados tratantes de pacientes con clozapina validándose a través de la opinión de expertos aportando el conocimiento suficiente para otorgarle peso a esta investigación.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron artículos que fueron publicados antes del 2010, a excepción del manual de guías y protocolos elaborado en 2007, ya que es requisito para la presentación e implementación del documento, se excluyeron también artículos que no tengan relación con el tema, evitando el sesgo y desvió de la investigación, queda por fuera aquellas patologías que no tengan similitud con la esquizofrenia refractaria, conducta violenta agresiva y trastorno esquizoafectivo.

Instrumentos para utilizar

Para la presente investigación con enfoque mixto, se utilizará como instrumento la realización de encuestas, cuestionarios y el análisis de contenido cualitativo, para el registro de la

información. Según Hernández *et al.*, el instrumento es un recurso que utiliza el investigador para registrar información o datos (Hernández *et al.* 2014, p.200).

El instrumento a utilizar para la recolección de datos es Epi Info el cual es un conjunto de programas para manejar datos en forma de cuestionario y organización de resultados, sirviendo como una poderosa base de datos epidemiológicos, se utilizan programas estadísticos como SPSS en conjunto con el paquete básico de Microsoft Office 2013. Además, se contará con la opinión de expertos por medio de encuestas, cuestionarios a diferentes profesionales de la salud, los cuales incluye médicos, psiquiatras y farmacéuticos que estén ligados a tratar pacientes con esta patología, sus opiniones serán subjetivas sin embargo al estar en contacto directo con el paciente aportarán gran conocimiento a la investigación y a la elaboración del documento para su respectiva, validación e implementación.

Categoría de análisis

Tabla 3. Matriz de codificación

Objetivo Específico	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Relacionar la nueva evidencia científica respecto a la prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina, en relación con el protocolo institucional vigente.	Controles de prescripción de la clozapina y nuevos usos	Lineamientos para la utilización de la clozapina. Nuevos usos de la clozapina en la tendencia suicida o conducta violenta	La dispensación o despacho como se denomina en Costa Rica, es la actuación clínica del profesional farmacéutico, por la cual proporciona, a un paciente o a sus cuidadores, además del medicamento y/o producto sanitario, los ser (Hernández, F., García, Y., 1999) acción de administrar medicamentos, realizar procedimientos médicos o actos quirúrgicos de acuerdo con normas, reglas o estrategias, criterios y	Mediante revisión bibliográfica	

			lineamientos que hagan coherente la solución de los problemas del paciente con los conocimientos médicos(Decloedt, <i>et al.</i> , 2010)		
--	--	--	--	--	--

Nota: (Elaboración propia 2021)

Tabla 4.Matriz de conceptualización

Objetivo Específico	Variable	Indicador	Definición Conceptual	Definición operacional	Instrumento
Elaboración de un nuevo protocolo actualizado siguiendo los lineamientos establecidos por la Caja Costarricense del Seguro Social	Controles de utilización de la clozapina, en pacientes con esquizofrenia refractaria y los lineamientos a nivel institucional de elaboración de guías y protocolos	Controles Parámetros necesarios y formato para elaboración y actualización de un protocolo	Protocolo de la atención médica: es un documento que describe en resumen el conjunto de procedimientos técnico-médicos necesarios para la atención de una situación específica de salud (Alvarez Lopez, 2005)	NA=nada MN=muy poco P=Poco M=mucho Manual de guías y protocolos CCSS	Encuesta, con preguntas cerradas.
Validar el protocolo por los profesionales en el servicio de farmacia del Hospital Nacional Psiquiátrico para su implementación a nivel de los servicios de farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social	Validación del protocolo actual Implementación del protocolo a nivel de servicios de farmacia de la CCSS	Validación de la actualización del protocolo Herramienta de evaluación sobre la utilización de la clozapina	La validación de métodos es un procedimiento que permite saber qué voy a utilizar o cuál va a ser el uso previsto de mi sistema de medición; mientras que la verificación, a través del empleo de ciertos protocolos, permite obtener evidencia objetiva de que los requisitos especificados han sido	C=cumple NC=no cumple Criterios de los expositores	Cuestionario con preguntas cerradas al personal, del comité de Atención farmacéutica Se realizara la exposición de los criterios y recomendacio

			cumplidos(Madain <i>et al</i>, 2017). Una implementación es la ejecución o puesta en marcha de una idea programada, ya sea, de una aplicación informática, un plan, modelo científico, diseño específico, estándar, algoritmo o política. Durán <i>et al</i>. (2014).		nes en cuanto a formato, contenido y mejoras, de ser necesario, mediante reunión tipo enfoque, esto permitirá realizar un consenso que permitirá establecer sobre el documento final
--	--	--	---	--	---

Nota: (Elaboración propia 2021)

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Procedimiento para recolección de datos:

Según Hernández *et al.*, “la recolección de datos ocurre en los ambientes naturales y cotidianos de los participantes o unidades de análisis. En el caso de seres humanos, en su vida diaria: cómo hablan, en qué creen, qué sienten, cómo piensan, cómo interactúan, etcétera”.

Se contactó en primera instancia a las fuentes primarias, se dio mediante el contacto vía telefónica o correo electrónico institucional (CCSS), donde se confirmaba su interés en la participación de la investigación.

La recolección de datos se realizó mediante un síntesis bibliográfica de artículos obtenidos de bibliotecas virtuales como PubMed, Medline, Elsevier, Ebsco, Scielo, Redalyc se tomaron fuentes de información de universidades públicas como Universidad de Costa Rica (U.C.R.), privadas como Universidad Internacional de las Américas (U.I.A), así como datos bibliográficos y estadísticos del Hospital Nacional Psiquiátrico. A esto se le suma la aplicación de la encuesta opinión y conocimiento que evaluará criterios y opiniones, de los profesionales los cuales aportaron información importante que se utilizara, como base y guía en la elaboración del

documento, se utilizara la aplicación de una encuesta, que evaluara el conocimiento, esto en conjunto con el manual, el cual brindara aún más información sobre los requerimiento y estructura que debe contener el documento. De modo que se utilizara cuestionario como instrumento validador. Los datos se tabularan mediante tablas, gráficos, con la herramienta google forms, asi como el programa Microsoft Word. (Hernández *et al.* 2014, p.397)

Procedimiento para análisis de datos:

Se realizará una búsqueda exhaustiva para la recolección de artículos que brinden en primera instancia datos referentes al tema, se recurrirá a fuentes de información tales como lo son libros, tesis, artículos de revistas, investigaciones; con esto se evidenciarán las diferencias que se existen entre el protocolo actual y los existentes a nivel internacional tomándolos como referencia. Posteriormente se tomará en cuenta datos estadísticos e información con herramientas como el sistema integrado de farmacia (SIFA), sobre la utilización del protocolo y seguimiento del cumplimiento del mismo. Así mismo se tomará información de la base de datos de la Caja Costarricense del Seguro Social, para utilizar los lineamientos establecidos por la entidad, en la elaboración de protocolos médicos de acatamiento institucional, para su posterior elaboración, donde mediante una reunión de tipo enfoque se aplicará el cuestionario con preguntas cerradas en relación con la elaboración del mismo protocolo, con el cual se buscará realizar una validación y la implementación en los servicios de farmacia.

Una vez que se van recolectando los datos mediante el instrumento de las encuestas, estas se tabulan con el fin de ir agrupando las diferentes opiniones de los profesionales en salud, así como el porcentaje de respuesta y, con ello, los beneficios del protocolo como herramienta de ayuda en el abordaje clínico y terapéutico del paciente con tratamientos de clozapina en la esquizofrenia refractaria para la atención integral de los pacientes con el trastorno. Además, Hernández *et al.*, establecen que: “En el análisis de los datos, la acción esencial consiste en que recibimos datos no estructurados, a los cuales nosotros les proporcionamos una estructura”. Es por eso que, como preparación de los datos para el análisis, en la mayoría de casos se tabularán en tablas y gráficos, para una mejor interpretación y representación de estos (Hernández *et al.* 2014, p.418).

Por último, la herramienta de análisis de contenido de documentos, establecido a nivel institucional (manual de guías y protocolos de la Caja Costarricense del Seguro Social elaborado en 2007) se utilizará, con el fin de recalcar la importancia de los controles, prescripción, despacho y nuevos usos del fármaco en cuestión, y la necesidad de protocolización del mismo. El cuestionario servirá para exponer el protocolo el cual según el criterio de los profesionales en el campo, validará el mismo y darán la aprobación para su implementación en los servicios de farmacia.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo, se analizarán los resultados obtenidos a través de un panorama amplio según la información recopilada de los artículos científicos seleccionados, de la encuesta y cuestionario realizados a los profesionales en salud. Dicha información fue clasificada según las unidades de análisis expuestas en el capítulo III. La presentación de los datos emplea tablas y gráficos que destacan las observaciones más importantes.

Para poder identificar las necesidades que presenta el protocolo de la clozapina de la CCSS en vigencia se realizó una encuesta al personal profesional involucrado en el manejo de fármaco en cuestión (psiquiatras, médicos, y farmacéuticos, con el fin de detectar la necesidad de desarrollar una actualización del documento. Por medio del cuestionario se hará la validación para obtener criterios y recomendaciones para su posterior aprobación e implementación.

Análisis de la revisión bibliográfica

En el presente apartado se presenta el análisis de la revisión integrativa referente al tema de estudio que es la *Evaluación del protocolo actual de la clozapina, según la prescripción, despacho y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de Farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social*. Para ello se consideran referentes de bases de datos nacionales e internacionales donde se encontró estudios especializados del tema y relacionados con los objetivos planteados en la presente investigación.

Título artículo: Norma técnica para el uso de clozapina. Autora Dra. Cinthya Zabala Gaete, del Ministerio de Salud de Chile. (2018)

La norma para el uso de la clozapina fue elaborada por un grupo de profesionales del Ministerio de Salud de Chile, tiene como objetivo el actualizar la norma con la cual trabajan actualmente en el sector salud de Chile, elaborada en el año 2000; pero se ha demostrado por evidencia que era necesario el realizar una actualización del uso de la clozapina. Dicha norma está compuesta por 9 secciones que se mencionan a continuación:

- Sección 1: Generalidades
- Sección 2: Indicaciones para el uso de Clozapina
- Sección 3: Modo de utilización de Clozapina.

- Sección 4: Monitorización del uso de Clozapina.
- Sección 5: Contraindicaciones al uso de Clozapina
- Sección 6: Efectos adversos asociados al uso de Clozapina
- Sección 7: Interacciones farmacológicas
- Sección 8: Poblaciones especiales
- Sección 9: Unidad de Mitigación de Riesgos asociados al uso de Clozapina

En la Sección 1 como parte de las generalidades se explica lo qué es la clozapina, en donde se menciona que es un fármaco que pertenece a la familia de los antipsicóticos, aprobado que están pasando por un cuadro de esquizofrenia o algún trastorno esquizoafectivo con ideación suicida. La clozapina presenta una mayor efectividad clínica en comparación con otros típicos y atípicos, con el uso de la clozapina se demuestra en el paciente una mejoría global y una disminución en el tiempo de hospitalización de un paciente.

Como característica de la clozapina Zabala (2018) indica que en el documento elaborado por el Ministerio de Salud de Chile:

(...) es un antipsicótico atípico, específicamente un derivado de los tricíclicos dibenzodiazepínicos. Es una molécula que actúa como antagonista en múltiples sistemas de neurotransmisión, dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas y es casi completamente metabolizada previo a su excreción, la que ocurre tanto por vía urinaria como fecal. Luego del primer paso hepático se reduce su biodisponibilidad entre un 60 y 70% de la dosis administrada. Se estima que en promedio la vida media de la clozapina es de 14 horas. (p.5)

En cuanto a las indicaciones de la clozapina se puede resumir entre una serie de indicaciones, las siguientes mencionadas en por Zabala (2018) en la norma elaborada por el Ministerio de Salud de Chile (2018):

- Pacientes con Esquizofrenia resistente a antipsicóticos clásicos
- Pacientes con Esquizofrenia que no toleran efectos adversos de otros antipsicóticos.
- Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistente a otros fármacos.

- Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente. (p.6)

Como modo de uso de la clozapina se menciona que antes de dar inicio al tratamiento se debe dar una preparación al paciente sobre el uso del medicamento; se indica que debe asistir a consulta médica si manifiesta signos adversos como fiebre o que ocurra algún desbalance en el metabolismo en general del paciente. La dosis recomendada de clozapina es de en una etapa de inicio de 12.5 a 25mg al día; como dosis de mantención inicial es de 300 – 600 mg./día, y no se recomiendan dosis mayores a 900 mg./día.

En cuanto a efectos adversos por el uso de la clozapina menciona Zabala (2018) en la norma:

- Hematológicos:
 - Neutropenia y agranulocitosis
- No hematológicos:
 - Cardiovasculares: miocarditis, tromboembolismo pulmonar y venoso
 - Metabólicos: sobrepeso, azúcar en la sangre.
- Disminución del umbral convulsivante
- Salivación
- Hipomotilidad gastrointestinal
- Sedación
- Trastorno del movimiento,

Zabala (2018) menciona en lo relacionado con interacciones

La Clozapina es un medicamento que se caracteriza por tener múltiples interacciones farmacológicas por lo que se debe priorizar utilizarla como monoterapia. Si bien se desarrollarán algunas de las interacciones más frecuentes de la Clozapina es responsabilidad del médico tratante evaluar las posibles interacciones de este fármaco con cualquier otro medicamento que el paciente utilice en forma concomitante y educar al paciente en términos de la importancia de indicar ser usuario de Clozapina cada vez que se le prescriba un nuevo

fármaco. Es importante que periódicamente durante el curso del tratamiento se pregunte al paciente por otra medicación que pudiese estar utilizando. (p.16)

Tesis de grado titulada: Propuesta de caracterización de las necesidades sociodemográficas y psicológicas de los usuarios y usuarias que asisten a la Clínica de clozapina de la Consulta Externa del Hospital Nacional Psiquiátrico. Autor: MPsc. Fabián Badilla Quesada. (2012)

El trabajo de investigación se realiza como requisito de graduación para optar por el título de Posgrado en Psicología de la Universidad de Costa Rica. El objetivo propuesto en dicho trabajo es el *Elaborar una propuesta de exploración y caracterización de las condiciones sociodemográficas, económicas, laborales, psicológicas, así como las características diagnósticas y las necesidades de los y las pacientes que son tratados en el programa de la Clínica de Clozapina de la Consulta Externa del Hospital Nacional Psiquiátrico.*

Como metodología para la elaboración del trabajo de investigación se realizó un estudio no experimental transeccional, exploratorio y descriptivo; en donde se toma como participantes de la investigación a todos los pacientes, familiares y/o encargados, de la Clínica de Clozapina de la Consulta Externa del Hospital Nacional Psiquiátrico. Para la recolección de datos se revisarán los expedientes clínicos de cada usuario previo consentimiento del paciente o de sus familiares. Además, se aplicará una entrevista estructurada.

En lo mencionado en dicho trabajo de tesis de investigación cabe rescatar los temas de interés para el desarrollo de la presente investigación, en donde se toca el tema sobre clozapina y su uso.

Badilla (2012) indica que la clozapina se utiliza para el tratamiento de la psicosis en los pacientes que no responden o toleran de manera adecuada el tratamiento con otros antipsicóticos. “Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y debe ser considerada como el paso siguiente a considerar para el paciente con una resistencia al tratamiento establecido.” (p.21)

En cuanto al uso y administración de la clozapina Badilla (2012) mencionando a (Moizeszowics, Marmer y Suarez, 2007) quienes indicaron que la clozapina:

Actúa a nivel de otros neurotransmisores, bloqueando receptores muscarínicos, acetilcolínicos y alfa-adrenérgico. Apparently no interactúa con receptores sigma opioides ni tiene una acción preponderante sobre el GABA. La forma de administración de la Clozapina es oral, en tabletas de 25 y 100mg, en general, se comienza con 25mg por la noche y se incrementa hasta 25-50 mg por día cada 2-3 días según la tolerancia de quien recibe. Las dosis oscilan mayoritariamente entre 250-450 mg/d (rango extremo: 25-900 mg/d). (p.85)

En los casos de esquizofrenia y riesgo de suicidio Badilla (2012) menciona que

Las guías clínicas y los algoritmos de actuación para el tratamiento de la esquizofrenia sitúan a la Clozapina en una tercera etapa, esta es, cuando en las previas se han utilizado correctamente dos antipsicóticos diferentes a la dosis y a la duración apropiada, sin que el paciente presente una respuesta suficiente. Un caso especial es el riesgo de suicidio, la Clozapina es el antipsicótico mejor estudiado y es de primera indicación, se ha demostrado que tiene un mayor efecto terapéutico en los pacientes que presentan ideación suicida persistente o crónica. (p.86)

Farmacocinética La clozapina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1 o 4 horas después de ser administrada. El fármaco es completamente metabolizado y tiene una semivida de entre diez y dieciséis horas. (p.87)

Farmacodinamia La acción de la clozapina consiste en bloquear los receptores postsináptica de dopamina de los cuatro sistemas dopaminérgicos fundamentales del cerebro entre ellos sistema mesolímbico (cuya acción antidopaminérgica explicaría la mejoría de los síntomas positivos de la esquizofrenia); el sistema mesocortical (cuyo bloqueo podría empeorar los síntomas cognitivos y negativos especialmente a nivel cortical); el sistema nigroestriado o el de los ganglios basales (cuyo efecto produciría síntomas extrapiramidales); y de último, el sistema

tuberoinfundibular (cuyo bloqueo llevaría a la producción de síntomas endocrinos como la galactorrea) (p.87)

Como efectos secundarios por el uso de la clozapina, según Badilla (2012) se encuentran principalmente las agranulocitosis y las convulsiones. Como efectos adversos más comunes presentados se encuentran:

- Aumento de peso
- Síndrome metabólico
- Alteraciones en el metabolismo de la glucosa
- Aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2
- Cetoacidosis diabética
- Dislipidemias

Título: Manejo de clozapina en el Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid: España. Autores: Isabel Castillo García, Eva Sánchez Morla, Javier Sanz Fuentenebro. (2019)

Los autores del artículo realizan una presentación sobre el manejo de la clozapina en pacientes, entre los temas desarrollados en la investigación se encuentran: Historia, Indicaciones, Contraindicaciones, Farmacodinamia, farmacocinética, Efectos secundarios, Interacciones y Manejo práctico. A continuación, se menciona de manera breve lo más relevante de cada título desarrollado en la investigación.

Por la aparición de algunos efectos secundarios negativos como la aparición de cuadros de agranulocitosis, la clozapina fue retirada en algunos países; pero a pesar de ello se siguieron realizando estudios y se logró identificar una superioridad de la clozapina sobre otros antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. “La clozapina mostró una mayor eficacia, que no estuvo limitada a un determinado dominio psicopatológico; por el contrario, la mejoría se observó en una amplia gama de síntomas, incluidos los síntomas negativos, aunque en posteriores trabajos se objetivó que la clozapina no producía mejoría en síntomas negativos primarios.” (p.6)

Indicaciones

Se menciona para qué tipo de enfermedades se indica la clozapina, entre ellas se puede mencionar:

1. Pacientes con síntomas resistentes al tratamiento en la esquizofrenia.
2. En pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.
3. En los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de **Parkinson**, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.
4. Reducción de conductas suicidas. s en pacientes con Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (FDA 2002). (p.7)

Farmacodinamia y Farmacocinética

Los autores Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019)

Clozapina es un antipsicótico del grupo de las Diazepinas, oxazepinas y triazepinas, entre las que también se encuentran la loxapina y la metiapina. Por sus características bioquímicas debería ser un fármaco antidepresivo, no un antipsicótico, pero en las pruebas de experimentación animal, el perfil farmacológico de la clozapina parecía estar más próximo a la clorpromazina que a la imipramina, por lo que se decidió ensayarla en pacientes psicóticos. (p.8)

Además, agregan Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019), mencionando a varios autores:

A diferencia del resto de antipsicóticos, que precisan un porcentaje de ocupación de receptores D2 estriatales por encima del 70% para ejercer el efecto antipsicótico (excepto la quetiapina), en el caso de la clozapina el efecto antipsicótico aparece con porcentajes de ocupación de receptores D2 estriatales que oscilan entre el 40% y el 60% (Lako et al, 2013; Meltzer, 1992). Asimismo, la clozapina también es una débil antagonista de los receptores dopaminérgicos D1 y D3 y un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos D4, que favorece la actividad ligada a los receptores AMPA (interneuronas) y NMDA (células piramidales) (Anderson et al., 2012). Tiene además un potente efecto anti-adrenérgico,

anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia; tiene una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} y 5HT_{2C} y una moderada afinidad por los receptores 5HT_{1A}, sobre los que actúa como un agonista parcial (Wenthur y Lindsley, 2013). (p.8)

La clozapina se absorbe entre un 90% a 95% si se administra de manera oral, no influye la toma de alimentos para ser absorbida.

Clozapina está sometida a un metabolismo de primer paso moderado, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60%. En estado estacionario, cuando se administra dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en término medio a las 2,1 horas (intervalo de 0,4 a 4,2 horas), y el volumen de distribución es de 1,6 l/kg. Clozapina se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%. Su eliminación es bifásica, con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (intervalo de 6 a 26 horas). (p.8)

Efectos secundarios

Se presenta una lista y detalle de los efectos secundarios de la clozapina:

- Efectos hematológicos
- Trastornos metabólicos y nutricionales
- Trastornos cardiacos
- Efectos en sistema gastrointestinal
- Trastornos hepatobiliares
- Trastornos del Sistema Nervioso Central
- Trastornos vasculares
- Trastornos renales

Interacciones

Se presenta a manera de resumen la siguiente figura en la cual se muestra las interacciones señaladas por Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019):

Figura N°12. Resumen de las interacciones expuestas por Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019)

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej., carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej., fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos inyectables depot de larga duración.	Interactúan aumentando el riesgo y/o la gravedad de la supresión de la médula ósea La carbamazepina es el mayor inductor del metabolismo de la clozapina.	Clozapina no debe utilizarse concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver Sección Contraindicaciones)
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a paro cardíaco y/o respiratorio	A pesar de que su ocurrencia es rara, se recomienda precaución cuando se usen estos fármacos juntos. Las notificaciones sugieren que es más probable que la depresión respiratoria y el colapso ocurran al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando Clozapina se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas
Anticolinérgicos	Clozapina potencia la acción de estos fármacos por adición de actividad anticolinérgica	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación
Antihipertensivos	Clozapina puede potenciar el efecto hipotensor de estos fármacos debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos	Se recomienda precaución si se utiliza Clozapina de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis

Alcohol, IMAOs, depresores del SNC, incluyendo narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas	Aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC e interferencia del comportamiento cognitivo y motor cuando se usa en combinación con éstos fármacos	Se recomienda precaución cuando se utilice Clozapina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Advertir al paciente de los posibles efectos sedantes aditivos y recomendar no conducir ni manejar maquinaria
Fármacos con elevada unión a proteínas (p.ej., warfarina, digoxina)	Clozapina puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estos fármacos y, si es necesario, ajustar la dosis de los mismos

Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con Clozapina puede provocar una disminución en las concentraciones plasmáticas de Clozapina.	Si ha de usarse fenitoína, deberá controlarse estrechamente al paciente por si se produce un empeoramiento de los síntomas psicóticos
Litio	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno (SNM)	Observar al paciente por si aparecen signos y síntomas de SNM
Sustancias inductoras de CYP1A2 (p. ej., tabaco, omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de Clozapina	Debe considerarse el potencial reductor de la eficacia de Clozapina
Sustancias inhibidoras de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, antifúngicos, anticonceptivos orales, disulfiram, cafeína, ciprofloxacino)	El uso concomitante puede incrementar los niveles de Clozapina	Potencial incremento de reacciones adversas. Se requiere tomar cuidado también al cese de la medicación inhibidora de CYP1A2 concomitante, porque produciría una caída en los niveles de Clozapina

Fuente: Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019) p.14-15

En cuanto al manejo práctico de clozapina en el lugar de estudio de los investigadores Castillo, Sánchez Morla y Sanz J. (2019), se detalla el protocolo que se tiene establecido en el Área de Gestión de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital 12 de octubre.

Se puede mencionar algunos puntos relevantes del manejo práctico de clozapina:

- Indicaciones antes de iniciar el tratamiento con clozapina
- Inicio del tratamiento
- Dosis de inicio y titulación
- Trámites administrativos

- Mantenimiento del tratamiento con clozapina
- Control de posibles complicaciones en los pacientes
- Interrupción del tratamiento
- Reintroducción del tratamiento

Título: Manejo y seguimiento en el segundo nivel de atención de salud de personas con un primer episodio psicótico. San José: Costa Rica. Autores: Gilbert Chaves Leitón y Karla González Rodríguez. (2019)

El trabajo de investigación se realiza como requisito de graduación para optar por el título de Posgrado en Especialidades Médicas en Psiquiatría, de la Universidad de Costa Rica. El objetivo propuesto en dicho trabajo es el *Desarrollar un protocolo de manejo y seguimiento en el segundo nivel para pacientes que presenten Primer Episodio Psicótico.*

Los autores de la investigación señalan que a través de los años, las enfermedades mentales han cobrado una gran importancia no solo en las personas como tales, sino también en su funcionalidad y calidad de vida en la sociedad.

Es por ello que es importante el realizar a tiempo un diagnóstico o mejor pronóstico de los trastornos psicóticos, identificando los factores de riesgo y reconocer los primeros síntomas de ese estado mental. En donde señalan Chaves y González (2019):

Se ha evidenciado a lo largo de los años, que los trastornos mentales han sido subestimados posiblemente por desconocimiento, estigma u otras variables. Se sabe que las condiciones psiquiátricas sólo aportan el 1% de las muertes a lo largo del mundo, pero aportan cerca del 11% en materia de discapacidad, representando la mitad de las 10 principales causas de discapacidad alrededor del mundo, las cuales son: depresión mayor, uso de alcohol, Trastorno Afectivo Bipolar, Esquizofrenia y Trastorno Obsesivo-Compulsivo. (p.15)

Además, como datos reveladores se añade a la cita anterior lo señalado por la OMS en un documento elaborado sobre política en salud mental en el año 2005 y mencionado por Chaves y González (2019):

- La mayoría de los países en Latinoamérica invierten menos del 2% del presupuesto de salud en salud mental
- Aún existe un gran estigma a la salud mental, donde la vergüenza, la cultura popular y la culpa llevan a muchas personas a no buscar ayuda para sus problemas mentales o a detener el desarrollo en esta área. Es frecuente encontrar pacientes con psicosis que consultan años después de haber iniciado su patología.
- Hace falta gran cantidad de servicios de atención a la salud mental
- Existe en muchos casos violaciones a los derechos humanos y a la dignidad de los enfermos mentales, en donde se observa mala alimentación, falta de tratamiento, hacinamiento y negligencia social.
- Los recursos en salud mental son escasos y la mayor parte de ellos están en áreas urbanas. (p. 15-16)

Para lograr desarrollar la investigación Chaves y González (2019) como metodología realizan un trabajo de tipo descriptivo y observacional, por medio de un análisis bibliográfico considerando bases de datos como MD Consult, Elsevier, Scielo, PubMed y Binnass.

En lo relacionado al uso de tratamiento farmacológico Chaves y González destacan algunos datos de las referencias analizadas:

- En estudio de Montealegre (2016): Lieberman y colaboradores en el 2002 fueron los primeros en estudiar la respuesta al tratamiento antipsicótico, en pacientes con primeros episodios. Ellos realizaron un estudio randomizado a doble ciego, en el cual compararon la respuesta al tratamiento a largo plazo, tomando los prototipos de las dos clases de antipsicóticos: atípicos y típicos (clozapina y clorpromazina respectivamente); donde se demostró que los pacientes tratados con Clozapina remitían más rápido que los tratados con Clorpromazina (8 semanas vs 12 semanas). Además encontraron que la Clozapina podía estar asociada a mayor remisión, menos efectos adversos y mejor adherencia al tratamiento. (p.43)
- Las guías actuales no recomiendan un agente farmacológico en específico para el tratamiento inicial del Primer Episodio Psicótico (PEP); pero la literatura sí

recomienda el inicio del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación por tener un perfil de mayor seguridad, menor cantidad de efectos secundarios extrapiramidales, mayor tasa de respuesta (entre 46% y 96%) y mayor prevención de recaídas en etapas de mantenimiento. (p.45)

- Sagarra (2014), describe algunas ventajas y desventajas del uso de antipsicóticos en los Primeros Episodios Psicóticos:
 - **Ventajas:**
 - ✓ Prevención de recaídas por incumplimiento terapéutico
 - ✓ Preferencia por algunos de los pacientes con buen funcionamiento basal
 - ✓ Disminución de picos plasmáticos con niveles sostenidos que puede favorecer la adherencia al tratamiento
 - ✓ El momento más adecuado puede ser antes de dar el alta después del primer ingreso hospitalario.
 - **Desventajas:**
 - ✓ Puede ser estigmatizante, debido a la inestabilidad diagnóstica de los PEP
 - ✓ Puede resultar desesperanzador, al asociar la prescripción de un antipsicótico de depósito con la gravedad del cuadro
 - ✓ Podría no funcionar la estrategia de disminución gradual de la dosis en pacientes con predominio de síntomas positivos
 - ✓ Es difícil ajustar la dosis después de la aparición de efectos secundarios. (p.53-54)

De los estudios referenciados de la investigación sistemática de Chaves y González (2019), se presenta la siguiente tabla en donde se hace un resumen de las alteraciones metabólicas asociadas al uso de los nuevos antipsicóticos:

Figura N° 13. Alteraciones metabólicas por uso de nuevos antipsicóticos

Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes mellitus	Riesgo de dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

Fuente: Chaves y González (2019, p.58)

Chaves y González (2019) concluyen de manera general que se ha identificado múltiples causas que se relacionan al trastorno psicótico, por lo que resulta importante el destacar las comorbilidades médicas al puro inicio de la evaluación de la enfermedad, además que el tener esos factores predictivos llevan a un mejor pronóstico, dando un abordaje integral al paciente con su tratamiento farmacológico incluido.

Título: Disposición N°935/200. Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes e Internados tratados con Clozapina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Argentina: Buenos Aires.

Las instituciones en Argentina relacionadas con la salud pública, dentro del marco legal y mediante la disposición A.N.M.A.T. N°2534/96, se incluyó al principio activo CLOZAPINA en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva, ya que se evidenció que la efectividad en la disminución de los reportes de eventos adversos producidos en pacientes bajo tratamiento con CLOZAPINA, significando ello una importante reducción del riesgo de su empleo terapéutico.

Las autoridades respectivas señalan que es necesario el tener un Programa de Monitoreo cuando se utiliza como tratamiento la clozapina, por lo señalan una serie de responsabilidades que tendrán a partir de puesto en marcha el programa de parte del paciente, el médico tratante, la farmacia, el laboratorio de análisis clínicos, el laboratorio titular de certificados.

También se hace mención a las Normas de Seguridad que se deberán tomar en cuenta en el Programa de Monitoreo para pacientes tratados con clozapina, entre esas normas se pueden mencionar de la sección 7:

- 7.1 Los pacientes con historia de granulocitopenia/agranulocitosis o cualquier trastorno de la médula ósea deberán ser excluidos del tratamiento con Clozapina.
- 7.2 No se deberá usar concurrentemente clozapina con drogas capaces de producir agranulocitosis: se deberá evitar la asociación con antipsicóticos de depósito.
- 7.3. En todo paciente tratado con clozapina ante la presencia de signos clínicos de infección deberá realizarse un hemograma para descartar una posible leucopenia.
- 7.4. Se considera leucopenia/granulocitopenia LEVE a un recuento leucocitario total de 3000-3500/ mm³ y/o neutrófilos 2000-1500 mm³ siendo la conducta a seguir en tales casos Hemograma bisemanal sin suspensión de la clozapina.
- 7.5 Se considera leucopenia/granulocitopenia MODERADA a un recuento leucocitario total de 3000-2000/ mm³ y/o neutrófilos 1500-1000/ mm³ siendo la conducta a seguir en tales casos hemograma diario. Suspensión de tratamiento definitivamente. Control de signos de infección. Realizar controles hasta un mes después de normalizados los glóbulos blancos y/o neutrófilos.
- 7.6 Se considera leucopenia/granulocitopenia SEVERA a un recuento leucocitario total menor a 2000/ mm³ y/o neutrófilos menor a 1000/ mm³ siendo la conducta a seguir en tales casos hemograma diario. Suspensión definitiva del tratamiento. Control de signos de infección. Supervisión por servicio de Hematología.
- 7.7 Se considera AGRANULOCITOSIS a un recuento de neutrófilos menor a 500/ mm³ siendo la conducta a seguir en tales casos hemograma diario. Suspensión definitiva del

Título: *Nuevas evidencias en el tratamiento de la esquizofrenia*. Autoras: Elena García Lobato y Belén Calabozo Freile. Portal del Medicamento. (2019)

Las autoras del artículo publicado, hacen referencia al nuevo metaanálisis publicado por Huhn, The Lancet 2019; en el cual se realiza una comparación de la eficacia y seguridad de los antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. Se realizó una comparación de entre 32 antipsicóticos orales por medio de una revisión sistemática y metaanálisis, en una búsqueda en las principales bases de datos como: MEDLINE, CENTRAL, Embase, Biosis, PsycINFO, PubMed, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform and the US Food and Drug Administration website.

En dicho metaanálisis se compara con un estudio realizado por los mismos investigadores en el año 2013, a lo cual se señala que

En ambos metaanálisis los resultados obtenidos son similares. Debido a la divergencia en la unión a los receptores, las diferencias entre antipsicóticos pueden ser considerables tanto en términos de eficacia como de efectos adversos. En el estudio publicado en 2013, todos los antipsicóticos incluidos fueron más eficaces que placebo y se observaron pequeñas pero robustas diferencias entre ellos. Los más eficaces fueron clozapina, amisulprida, Olanzapina y risperidona. Las mayores diferencias se encontraron en el perfil de efectos adversos. (párr.2)

Como parte del análisis realizado García y Calabozo (2019) señalan que

(...) se incluyeron 402 ensayos (n= 53.463). Según las estimaciones realizadas, todos los antipsicóticos redujeron los síntomas generales de esquizofrenia más que placebo (seis de ellos no presentaron diferencias estadísticamente significativas) con diferencias de medias desde -0,89 (IC95% -1,08 a -0,71) con clozapina a -0,03 (IC95% -0,59 a 0,52) con Levomepromazina. Sin embargo, solamente clozapina, amisulprida, Zotepina, Olanzapina y risperidona fueron significativamente más eficaces que otros antipsicóticos. Amisulprida fue el fármaco que más redujo los síntomas positivos, clozapina los síntomas negativos y sulpirida los síntomas depresivos. (párr.5)

Como resultados del nuevo estudio realizado se proporciona un ranking de los antipsicóticos en diferentes variables, en su eficacia y seguridad, lo que puede “ayudar a la toma de decisiones y a posicionarlos dentro de las guías clínicas. Se confirman los resultados obtenidos previamente, siendo clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona los fármacos más eficaces en el control global agudo de la esquizofrenia.” (párr.9)

En cuanto a la escogencia de un antipsicótico específico no se puede definir ya que la eficacia y seguridad es variable según datos del metaanálisis. “Sin embargo, en los estudios clínicos no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en las tasas de remisión y/o respuesta entre los de primera y los de segunda generación. Cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente.” (párr.20)

Por último, se hace mención en el artículo que

La clozapina es el antipsicótico más eficaz. Sin embargo, las restricciones de seguridad en su uso por agranulocitosis la han relegado a los casos de esquizofrenia más graves y con resistencias probadas a otros antipsicóticos. Aunque estudios recientes indican que la incidencia y mortalidad asociadas a la agranulocitosis por clozapina son inferiores a las estimadas en estudios previos y que la mortalidad global por clozapina es inferior a la asociada a otros antipsicóticos, la clozapina continúa empleándose con mucha menor frecuencia y más tardíamente de lo recomendado. (párr.21)

Título: *Agranulocitosis secundaria a clozapina: un estudio descriptivo en pacientes chilenos.* Artículo Revista Chilena Neuro-Psiquiátrica. Autores: A. Vargas, Matías Ebner Á. y T. Gaete. (2017)

Como objetivo de la investigación de Vargas, Ebner y Gaete (2017) es el identificar factores asociados a la aparición de leucopenia y/o agranulocitosis en los pacientes tratados con clozapina en un Servicio de Salud de la Región Metropolitana de Santiago de Chile entre los años 2011 y 2016.

Para ello se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo; en donde se incluyó 60 pacientes ingresados al sistema de farmacovigilancia de clozapina entre el primero de enero de

2011 y el primero de abril de 2016, registrados en el Servicio de Salud de la Región Metropolitana de Chile y que tuvieran un seguimiento de al menos 18 semanas. Del total de pacientes “8 de ellos presentaron (4,8%) algún evento de alarma; 5 pacientes (3%) presentaron al menos una alarma I, 1 paciente (0,6%) presentó una alarma II y 2 pacientes (1,2%) presentaron una alarma III.” (p.79)

En lo relacionado a la dosis de Clozapina, Vargas, Ebner y Gaete (2017), señalan que

Tomando en cuenta todos los eventos de alarma, el promedio de dosis fue de 251 ± 26 mg/día de clozapina. Ambas alarmas III y la alarma II ocurrieron con dosis de 300 mg/día. Cinco de los 8 pacientes que presentaron alarma (62,5%), la presentaron por primera vez recibiendo 300 mg/día de clozapina. (p.80) En la siguiente tabla se muestra cómo se definieron las alarmas en la población estudiada:

Figura N° 15. Definición de eventos de alarma

Alarma	Leucocitos (mm ³)	Neutrófilos (mm ³)
I	3.000-3.499	1.500-2.000
II	2.000-2.999	1.000-1.499
III	Bajo 2.000	Bajo 1.000

Fuente: Vargas, Ebner y Gaete (2017, p.79)

Se detalla además las variables estudiadas en los pacientes de la muestra escogida, en donde se resumen en la siguiente tabla:

Figura N° 16. Variables estudiadas en pacientes con y sin eventos de alarma

Variable	Pacientes sin alarma (n = 52)	Pacientes con alarma (n = 8)	Total (n = 60)
Sexo	Mujeres (n = 23)	Mujeres (n = 2)	Mujeres (n = 25) 42%
	Hombres (n = 29)	Hombres (n = 6)	Hombres (n = 35) 58%
Edad al comienzo del tratamiento (años)	23,5 $\pm$ 1,8	25,6 $\pm$ 5,7	23,8 $\pm$ 12
Rango de tiempo en seguimiento (semanas)	(21-282)	(8-277)	(8-282)
Promedio de tiempo en seguimiento (semanas)	127 $\pm$ 12	126 $\pm$ 37	127 $\pm$ 88

Fuente: Vargas, Ebner y Gaete (2017, p.79)

A manera de conclusión se indica en el artículo que al realizar una comparación de pacientes con y sin alarma, se encontraron algunas diferencias significativas en cuanto al conteo basal de leucocitos y neutrófilos, sin diferencias en edad y sexo. Aquellos pacientes que han presentado alarmas y/o menores conteos basales de leucocitos o neutrófilos, eventualmente, podrían beneficiarse de un seguimiento semanal más prolongado.

Por último, se indica que el estudio realizado por Vargas, Ebner y Gaete (2017), corresponde a un primer paso hacia explorar el perfil de efectos adversos de clozapina en pacientes chilenos.

Título: Guía con recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en el adulto. Servicio de Salud Principado de Asturias. España. Autor Modroño, et al (2015)

La guía elaborada se desarrolla con el propósito de determinar el mejor tratamiento para la esquizofrenia, pero según los autores se ha identificado que no datos específicos para determinar cuál es el antipsicótico que se debe emplear como primera elección. Por ello señalan Modroño et al. (2015)

¿Qué hacer cuando fracasa el tratamiento? La efectividad de los antipsicóticos es limitada. En caso de ausencia de respuesta a un tratamiento, a dosis terapéuticas y durante un tiempo suficiente, la estrategia consiste en el cambio de fármaco, buscando un antipsicótico de perfil farmacodinámico diferente al primero. (p.3)

La esquizofrenia como tal se indica en la Guía que es una afección psiquiátrica de larga duración, cuya prevalencia se encuentra entre 0,4 y 1% en la población en general. “El diagnóstico corresponde a los profesionales del Equipo de Salud Mental (Psiquiatra, Psicólogo), en la detección es fundamental el médico de Atención Primaria. Puede ser necesaria la colaboración de otros médicos especialistas (Neurólogo,...).” (p.4)

En cuanto al tratamiento farmacológico para la esquizofrenia se mencionan los siguientes fármacos: amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida y ziprasidona. Se menciona en la guía que (...) puede afirmarse que los

antipsicóticos, clásicos y atípicos, difieren fundamentalmente en su perfil de efectos adversos y que se observan pequeñas, aunque sólidas, diferencias en su eficacia. Se cuestiona la clasificación de los antipsicóticos en Primera y Segunda generación.” (p.7)

Como objetivos principales del tratamiento de la esquizofrenia se encuentran los siguientes:

1. Actuar sobre los síntomas para limitar el sufrimiento de los pacientes, su posible peligrosidad (riesgo de suicidio frecuente, riesgo de heteroagresividad no desdeñable) y una evolución regresiva.
2. Mejorar la calidad de vida del paciente, permitiéndole la mejor inserción social y profesional posible.
3. No perjudicar al paciente por los efectos indeseables de los medicamentos que se le prescriben. (p.10)

En cuanto a los fármacos utilizados se mencionan Modroño et al. (2015) que

Clozapina es el ASG más eficaz pero, dado que se necesita un control hematológico estricto por su riesgo de efectos adversos, se reserva para los pacientes que respondieron poco o no respondieron a dos neurolepticos, o aquellos con ideas o conductas suicidas que no respondieron a otros tratamientos, y para algunos para pacientes con graves y persistentes conductas agresivas.

Debido a su mejor tolerancia neurológica, se recomienda el uso de ASG en primera elección en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia, salvo para los pacientes tratados anteriormente con éxito con los APG o aquellos que prefieran dichos medicamentos. (p.10)

En lo relacionado a la posología se menciona en la Guía que sin importar el psicótico escogido para el tratamiento de la esquizofrenia, se deben evitar ante todo los efectos adversos entre los que se pueden mencionar neurológicos, cardiovasculares, metabólicos y endocrinos.

Las dosis diarias recomendadas en la fase aguda de la esquizofrenia son de 10-15 mg/d para aripiprazol, 10-20 mg/d para olanzapina, 400-800 mg/d para quetiapina; 2-8 mg/d para risperidona; 400-800 mg/d para amisulprida; 80 mg/d para ziprasidona; 6 mg/d para

paliperidona y 12-20 mg/d (empezando por 4 mg/d) para sertindol. Algunos medicamentos pueden ser asociados a los neurolepticos durante el tratamiento en fase aguda y hay que prestar atención a las interacciones medicamentosas. En lo relativo a los APG estas posologías serán de 150-250 mg/d para clorpromazina y de 5-20 mg/d para haloperidol. (Modroño et al., 2015, p.12)

En cuanto a los neurolepticos de segunda generación, las posologías óptimas son las siguientes:

- Risperidona: 4-6 mg/d (25-50 mg/ 14d para el preparado con efecto retardado)
- Olanzapina: 10-20 mg/d
- Quetiapina: 400-800 mg/d
- Ziprasidona: 80-120 mg/d
- Aripiprazol: 15 mg/d
- Amisulprida: 200- 400 mg/d
- Sertindol: 12-20 mg/d
- Clozapina: 100-300 mg/d
- Paliperidona: 3-12 mg/d (100-150 mg/mes para el preparado con efecto retardado) (p.16)

La clozapina en casos de esquizofrenia, se recomienda en pacientes mayores de 16 años.

Los pacientes que son tratados con clozapina deben cumplir un estricto protocolo de seguimiento hematológico, en donde se deben considerar los siguientes puntos:

1. Antes del inicio de tratamiento el recuento de leucocitos y de neutrófilos tiene que ser normal: leucocitos=3.500/mm³(3,5x10⁹/L), y recuento absoluto de neutrófilos=2.000/mm³ (2,0x10⁹/L))
2. Cada semana, durante las 18 primeras semanas de tratamientos hay que hacer recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos.
3. Cada 4 semanas posteriormente, durante todo el tratamiento con clozapina y 4 semanas tras la interrupción completa del tratamiento.

4.2 Síntesis de revisión bibliográfica

De los artículos analizados cabe destacar los aspectos más relacionados con la presente investigación que el uso de la clozapina, el cual forma parte de los antipsicóticos atípicos los cuales se diferencian de los antipsicóticos comunes como las fenotiazinas y las butirofenonas; en que producen menos efectos extrapiramidales.

La clozapina está recomendada principalmente para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia refractaria. El uso frecuente de clozapina en los pacientes puede correr el riesgo de la aparición de neutropenia y agranulocitosis entre un 3 y 1%; es por ello que cuando se utilice clozapina se lleve un estricto protocolo en el cual se realicen controles hematológicos con el objetivo de detectar alteraciones que puedan llevar a la aparición de los agranulocitosis. La clozapina como fármaco antipsicótico se utiliza como ya se ha mencionado para el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente cuando no han funcionado otros fármacos antipsicóticos. La clozapina pertenece al grupo de medicamentos denominados neurolepticos.

Como se menciona en la Norma Técnica para el uso de la Clozapina, dicho fármaco se utiliza en

- Pacientes con Esquizofrenia resistente a antipsicóticos clásicos
- Pacientes con Esquizofrenia que no toleran efectos adversos de otros antipsicóticos.
- Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistente a otros fármacos.
- Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente

En cuanto a la dosis requerida de clozapina, la misma debe adaptarse a cada necesidad individual, pero se puede mencionar de manera general que en el inicio del tratamiento 12,5 mg (0,25 ml de suspensión) una o dos veces el primer día, de 25 a 50 mg (0,5 ml o 1 ml de suspensión) el segundo día. En caso de ser bien tolerado el tratamiento por el paciente, la dosis diaria puede aumentarse de manera incremental de 25 mg (0,5 ml de suspensión) a 50 mg (1 ml de suspensión) hasta alcanzar una dosis de hasta 300 mg/día (6 ml de suspensión/día) en 2 o 3 semanas. En caso ser requerido la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 50 mg (1 ml de suspensión) a 100 mg (2 ml de suspensión) a intervalos semanales. La dosis máxima es de 900 mg/día.

Como contraindicaciones de la clozapina se indica en las referencias bibliográficas las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente.
- Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis producida por quimioterapia previa).
- Antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina.
- Función alterada de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos, estados comatosos.
- Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.
- Trastornos renales o cardíacos severos (p.ej., miocarditis).
- Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.
- El tratamiento con clozapina no deberá iniciarse concomitantemente con fármacos de los que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis; debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depósito.

Como efectos secundarios que suelen aparecer por el uso de la clozapina se identificaron los siguientes en la revisión bibliográfica:

- somnolencia
- mareos, sentirse inestable o tener dificultad para mantener el equilibrio
- aumento de salivación
- boca seca
- intranquilidad
- dolor de cabeza

Otros efectos secundarios considerados graves se pueden mencionar algunos de ellos:

- Estreñimiento, náusea, hinchazón o dolor de estómago o vómitos
- Manos temblorosas que no puede controlar
- Desmayos
- Caídas
- Dificultad para orinar o pérdida de control de la vejiga
- Confusión
- Cambios en la visión
- Temblores
- Rigidez muscular intensa
- Sudoración
- Cambios en el comportamiento
- Sangrado o moretones inusuales
- Pérdida de apetito
- Molestias estomacales
- Ictericia en la piel u ojos
- Dolor en la parte superior derecha del estómago
- Falta de energía

Por los diversos efectos adversos que se pueden presentar por el uso de la clozapina, es necesario que se establezcan protocolos, mediante los cuales se pueda dar un seguimiento a los pacientes para evitar principalmente efectos hematológicos.

Como objetivo de un protocolo del uso de clozapina, es el establecer los requerimientos necesarios para el inicio, mantenimiento y seguimiento en los pacientes cumplan con las pautas de prescripción previamente establecidas, relacionadas a los servicios de hospitalización y consulta externa.

A continuación en los cuadros 1,2,3 se muestran una comporacion de los elementos que se modificaron según el objetivo número 1, correlacionando la nueva evidencia con el protocolo de clozapina elaborado en el 2003

Cuadro N° 1. Cuadro comparativo del análisis bibliográfico respecto a la prescripción en relación al protocolo vigente de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.

Análisis bibliográfico respecto a la Prescripción		
Autor	Análisis	Protocolo en C.R de la clozapina CCSS
Zabala et al (2018)	La prescripción, debe de ser realizada, por el psiquiatra o neurólogo, además debe de existir un consentimiento informado. En cuanto a la dosis debe de realizarse de manera progresiva iniciando con 12,5- 25mg.	En el protocolo no indica, el profesional a cargo de la prescripción, menciona que se debe llenar el consentimiento informado mas no lo contiene. No contiene un apartado de posología y administración.
Castillo et al (2019)	Concuerda con lo mencionado anteriormente y además sugiere, que se deben de realizar mínimo 10 días antes dos exámenes hematológicos antes del inicio del tratamiento, donde exista un conteo absoluto de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos y plaquetas	Solo contiene controles hematológicos, sobre el conteo absoluto de leucocitos y neutrófilos, de manera que es necesario, incluir, los rangos de eosinófilos y plaquetas para máximar los controles hematológicos
Disposición 935/200 Argentina	Detalla que es responsabilidad del profesional consultante, de velar por el cumplimiento de los tramites administrativo, además deben de realizarse, exámenes de valoración, físicos, metabólicos, cardiacos y hematológicos.	En el documento no se muestran las funciones específicas de cada profesional Con respecto a otros controles, solo hace mención a los de tipo cardiológico (EKG)
Badilla (2012)	Sumado a lo anterior el autor menciona que, para el inicio deben de existir criterios de diagnóstico, para esquizofrenia refractaria, además hace la propuesta utilidad de herramientas el manejo, para mejorar los controles.	El protocolo, contiene criterios de diagnósticos, pero es necesario, especificar más sobre el manejo y diagnóstico. Menciona dos elementos para su utilización, pero no para llevar control sobre el despacho y la utilización
Chaves & González (2019)	Establecen que el inicio del tratamiento, debe hacerse mediante una titulación con dosis de inicio 12, 5-25 mg, haciendo aumentos de 50 mg según necesidad hasta 900mg/día, mediante controles de niveles plasmáticos	Protocolo no cuenta con un esquema de dosis, de inicio, mantenimiento, suspensión, ni reinicio.

Cuadro N° 2. Cuadro comparativo del análisis bibliográfico respecto al despacho en relación al protocolo vigente de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.

Análisis bibliográfico respecto a la Despacho		
Autor	Análisis	Protocolo en C.R de la clozapina 2003 CCSS
Zabala et al (2018)	Despacho solo estará a cargo del farmacéutico, con el visto bueno de la evaluación hematológica por parte del psiquiatra.	En cuanto al despacho, el protocolo no menciona, quien debe llevar a cargo la función de despacho, se sobre entiende que es la farmacia, sin embargo, no está plasmado sobre el mismo. Es necesario especificar las funciones, de cada departamento o profesional involucrado en el manejo, del fármaco, esto permitirá, que la guie oriente a los diferentes profesionales a cargo, delimitándolas.
Vargas et al (2017)	La farmacia es la instancia, encargada del despacho del medicamento, debe de pertenecer a la red pública, y siempre debe de presentar el control hematológico por el medico consultor, este caso el especialista.	
Disposición 935/200 Argentina	Señala que es el ente competente, sumado a lo anterior, debe de reportar cualquier cambio en cuanto a la marca comercial, medico consultante. Debe de llevar un control en cuanto a reacción adversa asi como de falla terapéutica	
Modroño et al (2015)	Sumado a lo anterior el autor menciona que, para el inicio deben de existir criterios de diagnóstico, para esquizofrenia refractaria, además hace la propuesta utilidad de herramientas el manejo, para mejorar los controles.	

Cuadro N° 3. Cuadro comparativo en respecto a los nuevos usos de la clozapina en relaciona l protocolo de la clozapina elaborado en 2003 CCSS.

Análisis bibliográfico respecto a los Nuevos usos		
Autor	Análisis	Protocolo en C.R de la clozapina 2003 CCSS
Zabala et al (2018)	Zabala et al (2018) menciona que en Chile existe aprobación para los siguientes usos: • Pacientes con esquizofrenia resistente a antipsicóticos clásicos • Pacientes con esquizofrenia que no toleran efectos adversos de otros antipsicóticos • Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistente a otros fármacos • Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente	El protocolo menciona, solo dos indicaciones para las cuales está aprobado el medicamento las cuales se menciona a continuación: • Esquizofrenia resistente al tratamiento, luego de la utilización de tres neurolepticos como opciones terapéuticas, ya sean típicos o atípicos, incluyendo un antipsicótico de depósito, estos deben de tener una equivalencia a 1000 mg de clorpromazina • Intolerancia del paciente a las reacciones adversas secundarias de los antipsicóticos atípicos De acuerdo a la revisión ya mencionado, existen diversos, usos los cuales ya están aprobados como indicaciones farmacológicas, para la clozapina las cuales se contemplan dentro del protocolo. Sin embargo las indicaciones se deben de adaptar a la situación actual del país, se debe de hacer una diferenciación dentro del el protocolo que se va actualizar sobre la indicaciones farmacológicas y uso médicos con respaldo científico, que existen para el medicamento.
Castillo et al (2019)	Castillo et al, (2019), menciona que para la unión europea existe las siguientes indicaciones con aprobación : • Esquizofrenia resistente al tratamiento, despues de haber utilizado dos opciones terapéuticas • Esquizofrenia con reacciones adversas neurológicas graves, no tratables con otros fármacos antipsicóticos • Trastornos psicóticos en la enfermedad de Parkinson, en caso de fallo con el tratamiento estándar • Trastorno esquizoafectivo con conductas suicidas recurrentes.	
Sikharam (2016)	Menciona que existe evidencia que respalda la utilización a nivel internacional de la clozapina en : • En esquizofrenia resistente al tratamiento: por ausencia de respuesta o intolerancia a los tratamientos clásicos incluyendo los antipsicóticos atípicos • Conducta suicida recurrente en pacientes diagnosticados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	
Badilla (2012)	Detalla la utilización del clozapina en las siguientes enfermedades o diagnósticos: • Esquizofrenia refractaria • En la fase de manía del trastorno Bipolar • Depresión con síntomas psicóticos • En la psicosis de trastornos mentales asociados al uso de sustancias psicoactivas	

Análisis de los resultados de la encuesta

De acuerdo con la encuesta realizada al personal profesional ligados al área de farmacia, medicina y psiquiatría, a continuación, se detonan los resultados de dicha aplicación para la recopilación de la investigación presente llamada: “Evaluación del protocolo actual de la clozapina, según la prescripción, despacho y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social.” Realizada por el estudiante Bayron Alexander Gómez Fonseca para optar por el grado de Licenciatura en la Universidad Internacional de las Américas. Según la factibilidad de la herramienta, cincuenta y tres personas respondieron

Cuadro N° 4. Resumen del porcentaje de respuesta de la pregunta 3, 5, 8, 9,10.

Numero	Pregunta	Nada		Muy poco		Poco		Mucho	
3	¿Ha trabajado a nivel institucional, con el medicamento clozapina, ya sea en la prescripción o despacho?	5	10%	14	26%	18	34%	16	30%
5	¿Cuenta el protocolo actual con la estructura según el manual de guías y protocolos de CCSS?	5	11%	17	37%	5	11%	17	37%
8	¿Según su percepción qué tanto aborda la nueva evidencia científica el protocolo?	0	0%	19	41%	0	0%	19	41%
9	¿Cree usted que es necesario la actualización del protocolo?	0	10%	3	6%	0	10%	3	6%
10	¿Les parecería útil un nuevo protocolo, actualizado según las nuevas evidencias de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina?	0	0%	2	4%	0	0%	2	4%

Cuadro N° 5. Resumen del porcentaje de respuesta de la pregunta 4, 6, 7.

Numero	Pregunta	Sí		No	
4	¿Conoce usted el protocolo de la clozapina?	46	87%	7	13%
6	¿El protocolo actual tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS?	5	11%	41	89%
7	¿Se ajusta el protocolo actual a la situación actual de Costa Rica?	13	28%	33	72%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

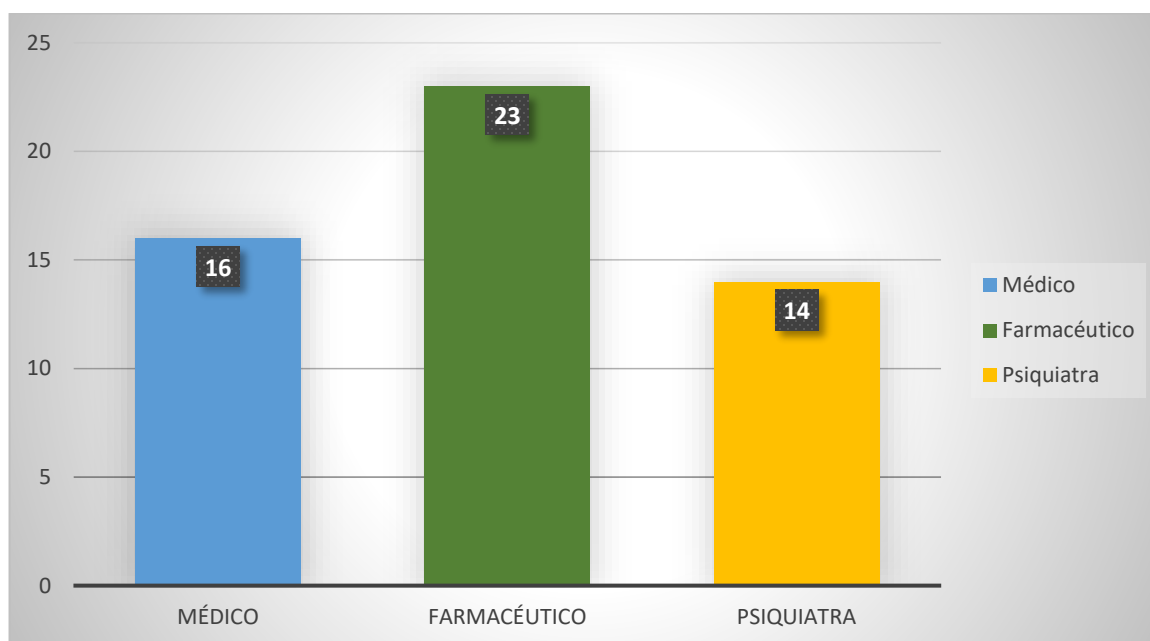
Cuadro N° 6. Resultados de la pregunta numero 1

Pregunta 1 ¿Perfil profesional en ciencias de salud que desempeña?

Médico general	Farmacéutico	Psiquiatra
16	23	14

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

Gráfico N° 1. Distribución de los profesionales de salud encuestados.



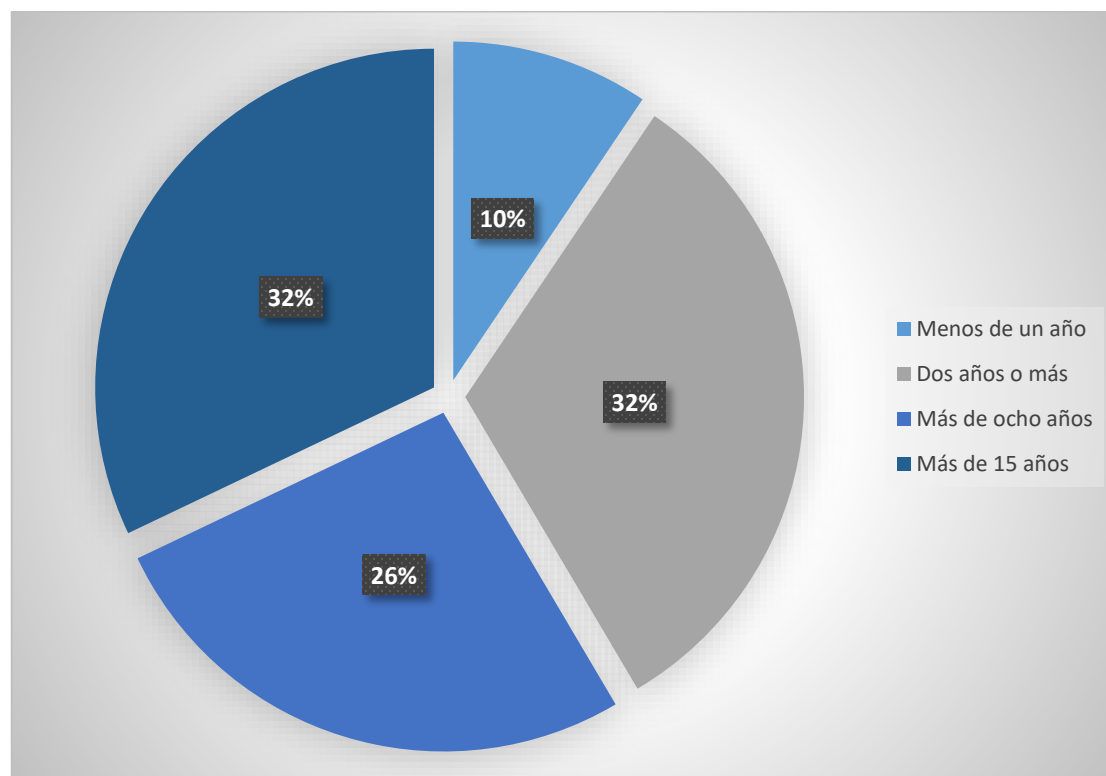
(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el cuadro N°3 gráfico N°1. Se consulta cuál es el perfil profesional que desempeñan a los encuestados, de los cuales la mayor parte de la muestra son farmacéuticos con un 44%, médico generales , 30% y psiquiatras 26%. Los profesionales que se toman en cuenta, son los que están relacionados directamente, en el despacho, prescripción, y mitigación de reacciones adversas, esto hace que sea necesario tomarlos en cuenta.

Cuadro N° 7. Resumen de la respuesta numero 2**Pregunta 2** ¿Cuánto tiempo lleva laborando en este puesto?

Menos de un año	Dos años o más	Más de ocho años	Más de 15 años
5	17	14	17

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

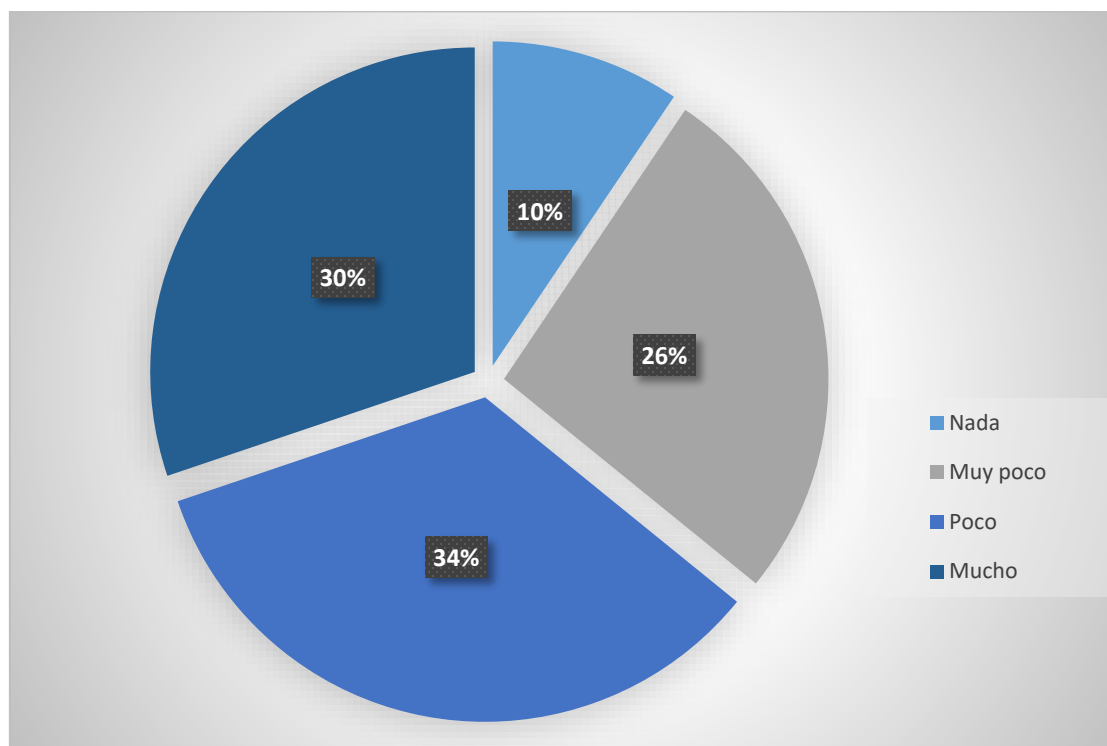
Gráfico N° 2. Distribución grafica en relación con la experiencia en el puesto que desempeña

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico N°2 sobre el tiempo laborando en el área profesional, con una igualdad del, 32% lleva 2 años o más, 32% más de 15 años, 26% 8 años y el 10 %, menos de un año. Para un total de la muestra. Estos datos expresan que existe un número considerable de profesionales de nuevo ingreso, y personal con mucho más experiencia, desarrollándose en el ámbito de la salud. Lo cual refleja el beneficio que podrían tener en cuanto a enriquecerse de muchos más conocimientos o de reforzar el ya adquirido, de manera que el protocolo podría cumplir con esta función, además de servir como herramienta a nivel institucional.

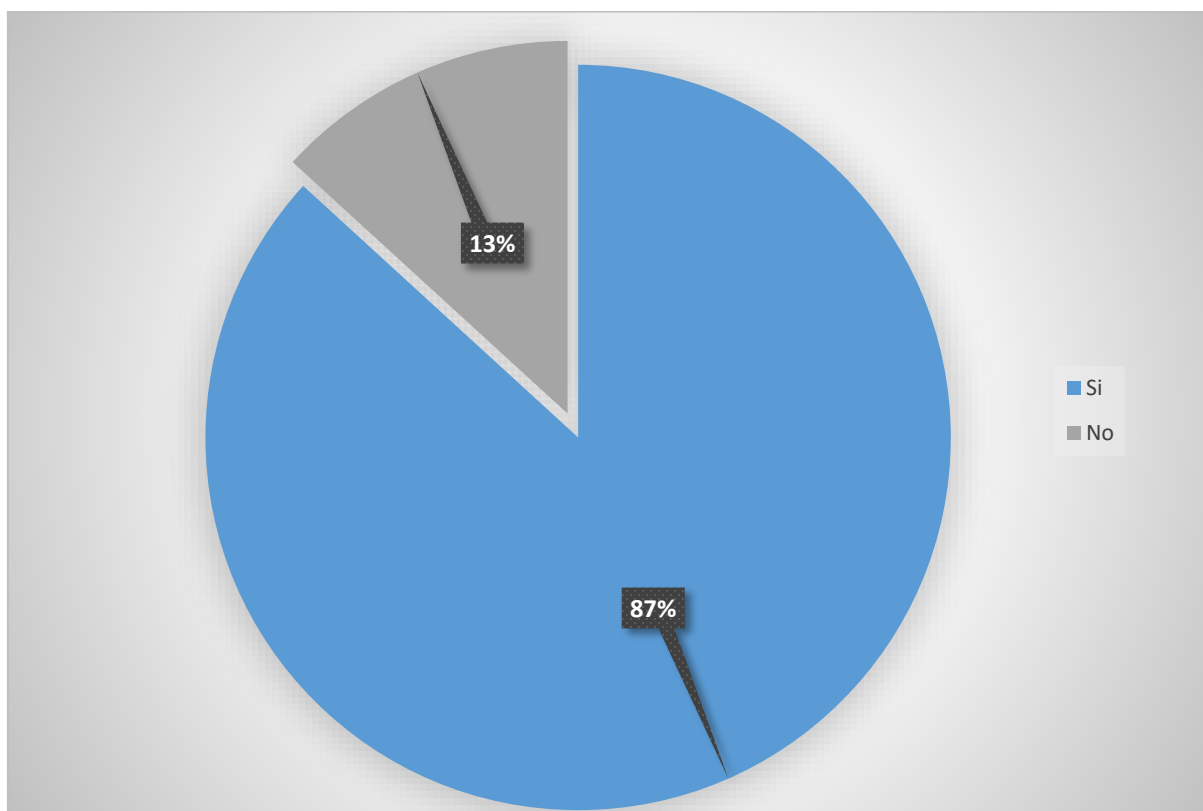
Pregunta 3 ¿Ha trabajado a nivel institucional, con el medicamento clozapina, ya sea en la prescripción o despacho?

Gráfico N° 3. Conocimiento sobre si ¿Ha trabajado a nivel institucional, con el medicamento clozapina, ya sea en la prescripción o despacho?



(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la Tabla N°3 y del gráfico N°3 se hace la consulta sobre si han trabajado a nivel institucional con el medicamento clozapina, el 10% respondió que no han trabajado nada, 26% muy poco, 34% frecuentemente y el 30% mucho. Estos resultados expresan que la mayoría de las personas han trabajado con clozapina no de manera frecuente, pero han tenido contacto directo con él, con lo cual es de importancia ya que nos brindarán datos relevantes en cuanto a la experiencia clínica en la compleja situación de la administración de un antipsicótico de alta potencia, en psicopatologías severas, más resistentes a otros fármacos y sus combinaciones.

Pregunta 4 ¿Conoce usted el protocolo de la clozapina?**Gráfico N° 4.** Grado de conocimiento del protocolo de la clozapina en la CCSS

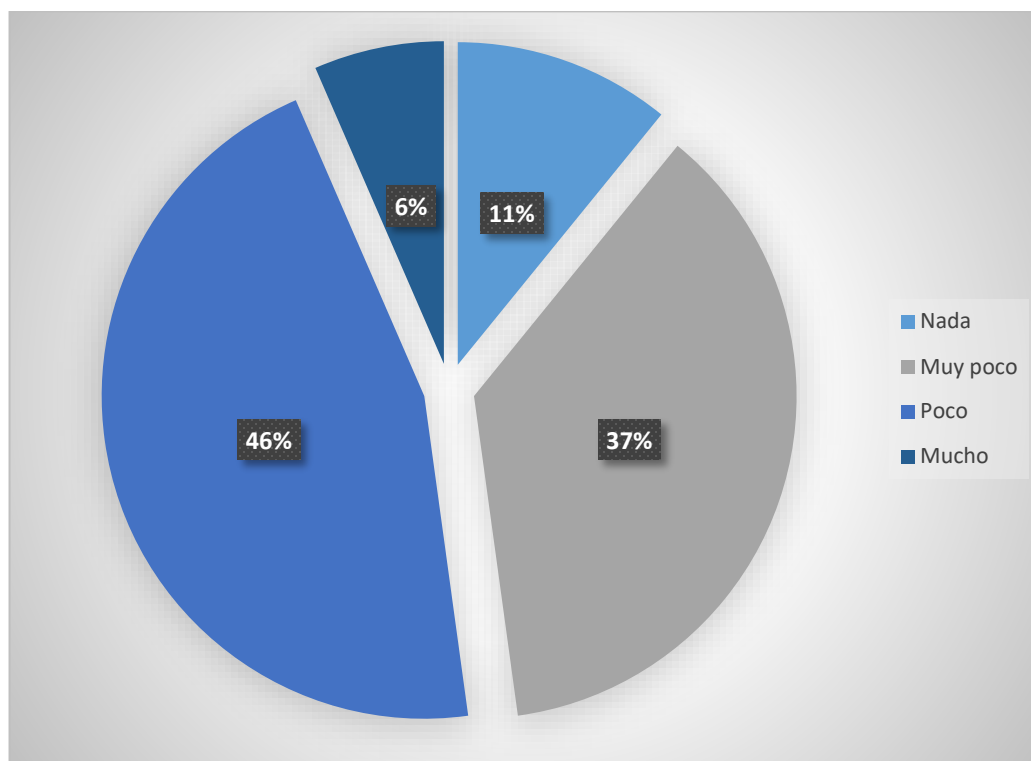
(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico N°4 se consulta sobre ¿Si conoce el protocolo actual de la clozapina? de los cuales el 87% de la muestra sí tienen conocimiento y el 13% no tiene conocimiento alguno. Los datos denotan que la mayoría de profesionales conocen del protocolo, lo cual les permite dar un criterio más acertado de su estructura y características. Ya que es necesario correlacionar, los factores, parámetros y lineamientos con los cuales debe contar, para realizar la actualización

Los datos obtenidos expresan que el protocolo tiene uso, ya que la mayoría de los profesionales, tiene el conocimiento de su vigencia lo cual hace resaltar, que es una herramienta en la cual en algún momento, los profesionales involucrados han tenido que consultar.

Pregunta 5 ¿Cuenta el protocolo actual de la clozapina con la estructura según el manual de guías y protocolos de CCSS?

Gráfico N° 5. Distribución de la gráfica en relación, a la estructura del protocolo vigente de la Clozapina y el manual de guías y protocolos.

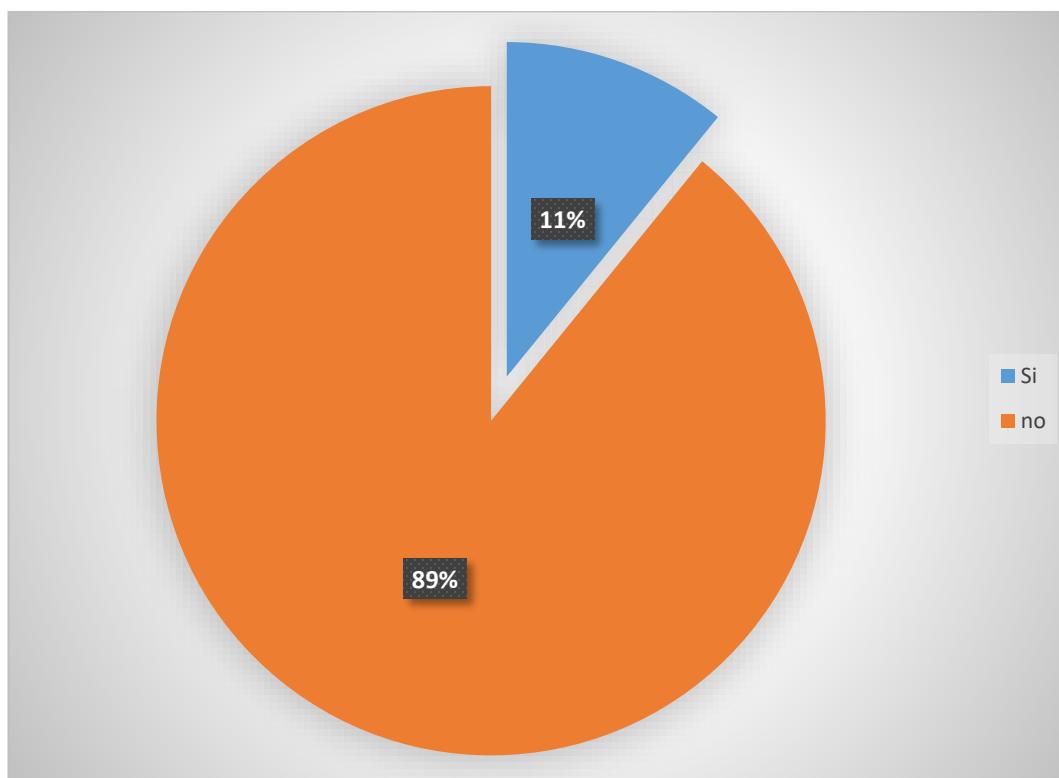


(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico N°5 se consulta, si cuenta el protocolo actual de la clozapina con la estructura según el manual de guías y protocolos de CCSS, el 11% mencionó que el protocolo no sigue nada de la estructura establecida por el manual de guías y protocolos, el 37% estableció que muy poco, el 46% mencionó que el protocolo sigue poco con respecto al manual de guías y protocolos y un 6% mencionó que el protocolo si sigue los lineamientos establecidos a nivel institucional. Estos datos muestran resultados importantes para la investigación, ya que expresan en la mayoría de los encuestados la necesidad de emplear los instrumentos establecidos en el manual para elaborar una actualización del protocolo siguiendo los lineamientos descritos. Los resultados orientan la investigación, hacia el análisis del contenido del protocolo vigente, este no solo evidencia la ambigüedad del protocolo actual, sino que hace inminente la necesidad de comparar el protocolo con el manual de guías y protocolos CCSS.

Pregunta 6 ¿El protocolo actual de la Clozapina tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS?

Gráfico N° 6. Distribución de la gráfica en relación con el conocimiento si ¿El protocolo actual de la Clozapina tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS?



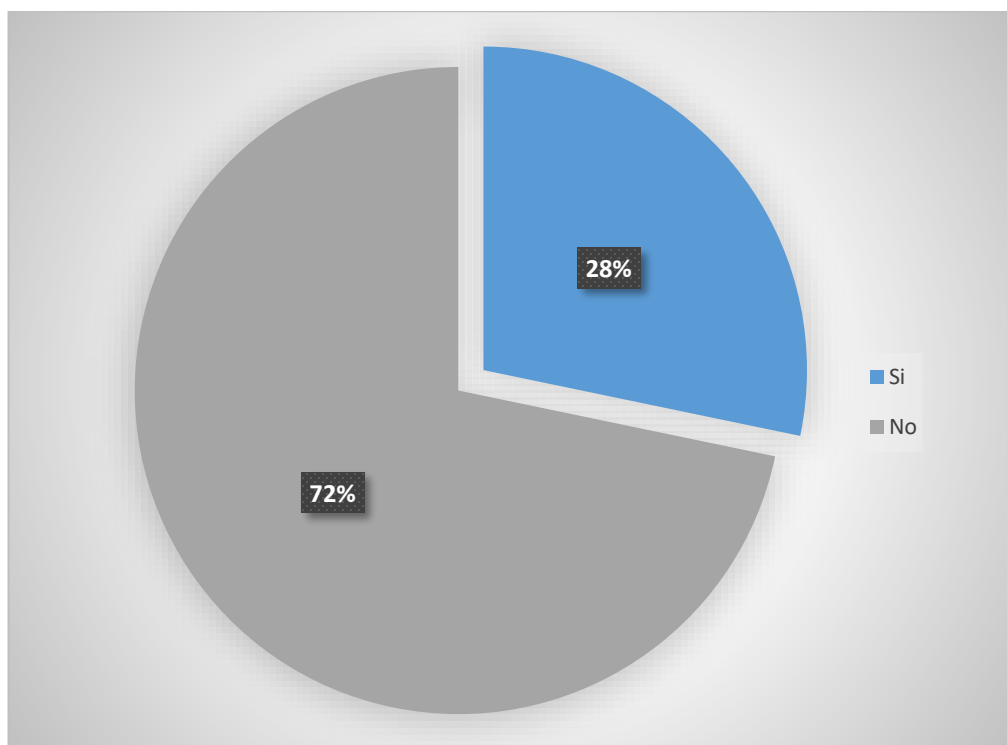
(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico N° 6 se consulta sobre si el protocolo actual de la Clozapina tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS, en donde 11% indica que sí posee las características descritas, el 89% indica que el protocolo no sigue las recomendaciones establecidas en el manual de guías y protocolos CCSS. Con los resultados se establece que, la mayoría de los profesionales considera que el protocolo en vigencia no cuenta con las características necesarias de un protocolo, el hecho más importante es que no solo se analice la estructura del documento, sino que se cuente con las características necesarias en relación con el manejo de la clozapina, de manera que se incluya criterios relevantes en la práctica clínica, esto para que el documento tenga fiabilidad a la hora de utilizar.

Pregunta 7 ¿Se ajusta el protocolo vigente de la Clozapina a la situación actual de Costa Rica?

Gráfico N° 1 Distribución de la gráfica en relación con si el protocolo vigente de la Clozapina se ajusta a la situación actual de Costa Rica

Gráfico N° 7. Distribución de la gráfica en relación con si el protocolo vigente de la Clozapina se ajusta a la situación actual de Costa Rica



(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

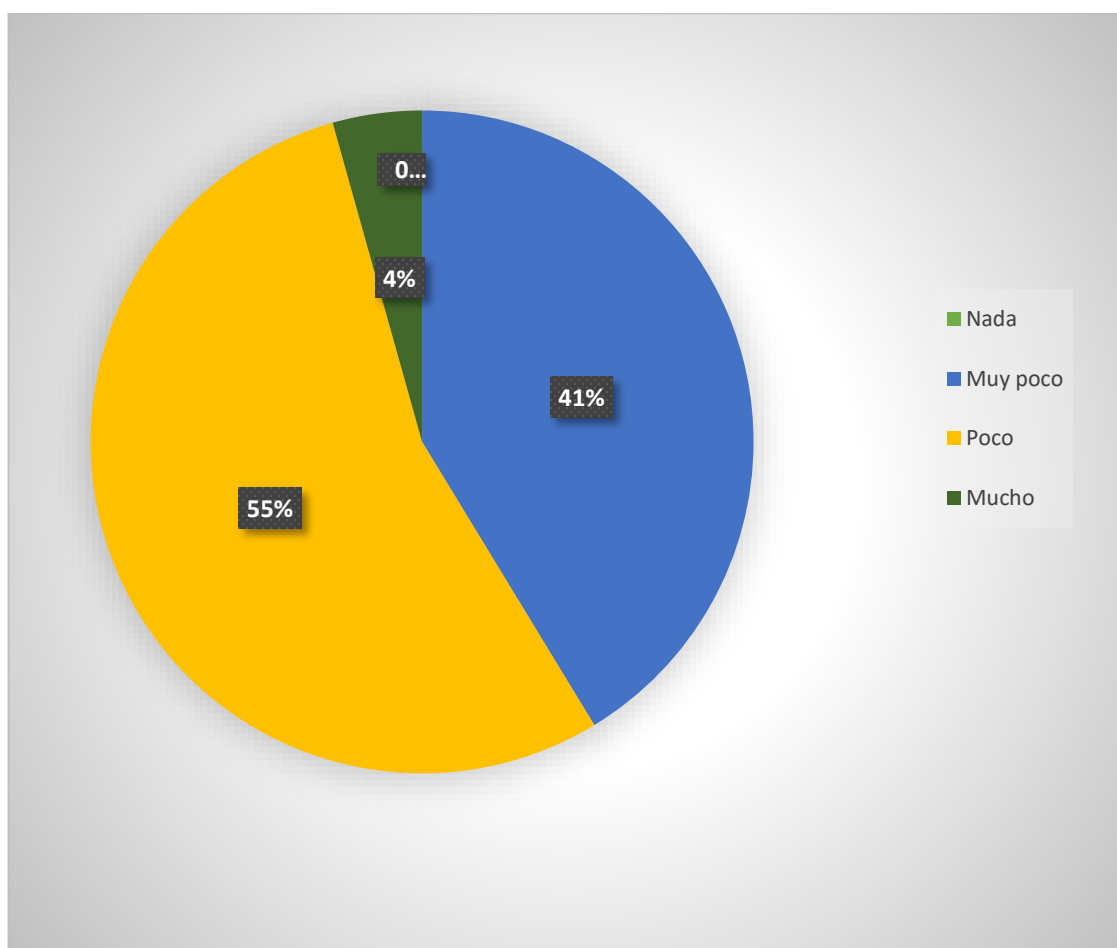
En el grafico 7 se consulta sobre si el protocolo en vigencia de la Clozapina se ajusta a la situación actual de Costa Rica, el 72 % de la muestra responde no se ajusta, y el 28% que sí se ajusta. La mayoría del personal profesional menciona que el protocolo no se ajusta a la situación actual, esto permite hacer una evaluación sobre el uso actual de la clozapina en Costa Rica con el descrito en el protocolo en vigencia. Estos resultados permiten dirigir la investigación sobre la aprobación de nuevas indicaciones del medicamento, y analizar si sus usos están autorizados a nivel nacional, de modo que puedan ser tomados en cuenta en la realización de la actualización.

Otro dato importante, es que a la hora de realizar la actualización, es necesario indagar sobre los diferentes usos que tiene el medicamento, e indicaciones farmacológicas, de manera que

se pueda diferenciar los usos aprobados, con los establecidos mediante la práctica clínica, de forma tal que se pueda ajustar de manera integral en el protocolo una vez actualizado.

Pregunta 8 ¿Según su percepción qué tanto aborda la nueva evidencia científica el protocolo?

Gráfico N° 8. Relación de la distribución grafica sobre la percepción de que tanto aborda la evidencia científica el protocolo actual de la clozapina

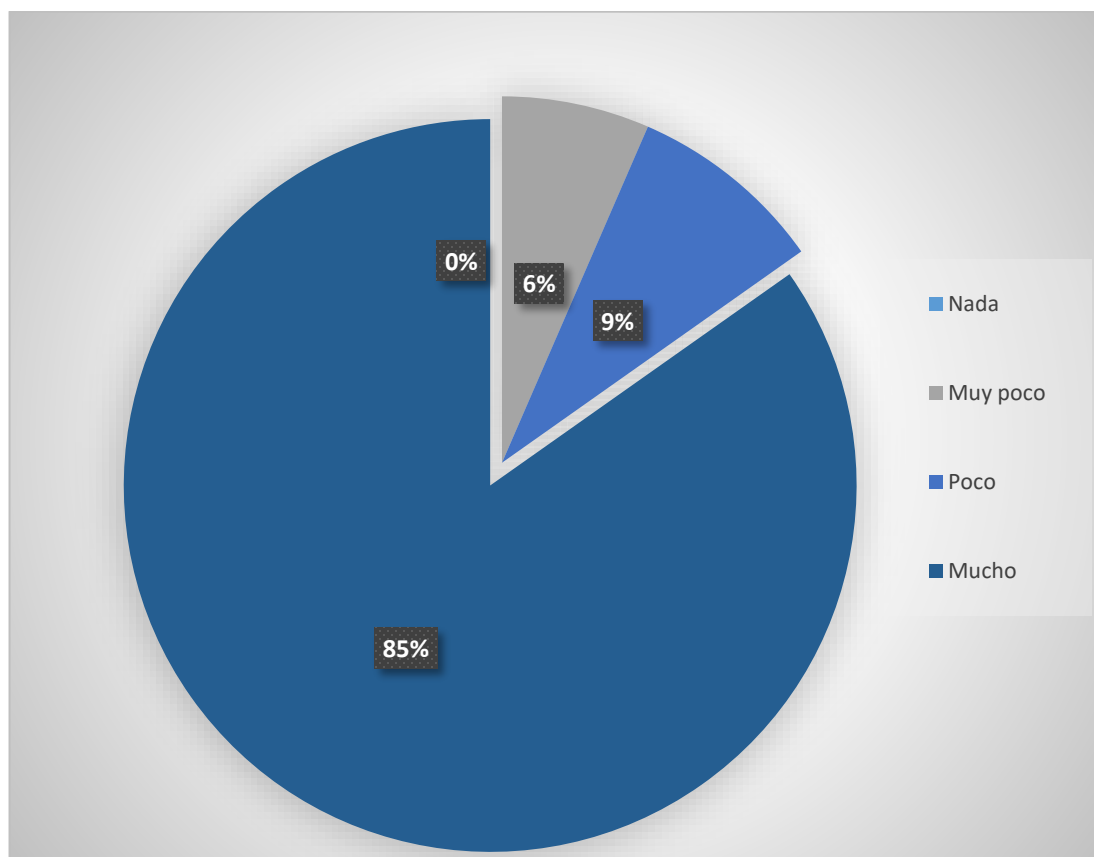


(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico N°8 se consulta sobre la percepción de que tanto aborda la evidencia científica el protocolo actual de la Clozapina, el 55% denotan que poco, el 41% muy poco 0% nada y 4% que aborda mucha evidencia. Los resultados desprenden un debate, esto basado en el protocolo vigente la mayoría de los participantes indica que no abarca mucho toda la evidencia con respecto al manejo y controles del fármaco. La necesidad de indagación de la evidencia y actualización de los datos del fármaco, se muestran en esta pregunta en relación con los resultados obtenidos.

Pregunta 9 ¿Cree usted que es necesario la actualización del protocolo de la Clozapina?

Gráfico N° 9. Conocimiento sobre si ¿Cree usted que es necesario la actualización del protocolo de la Clozapina?

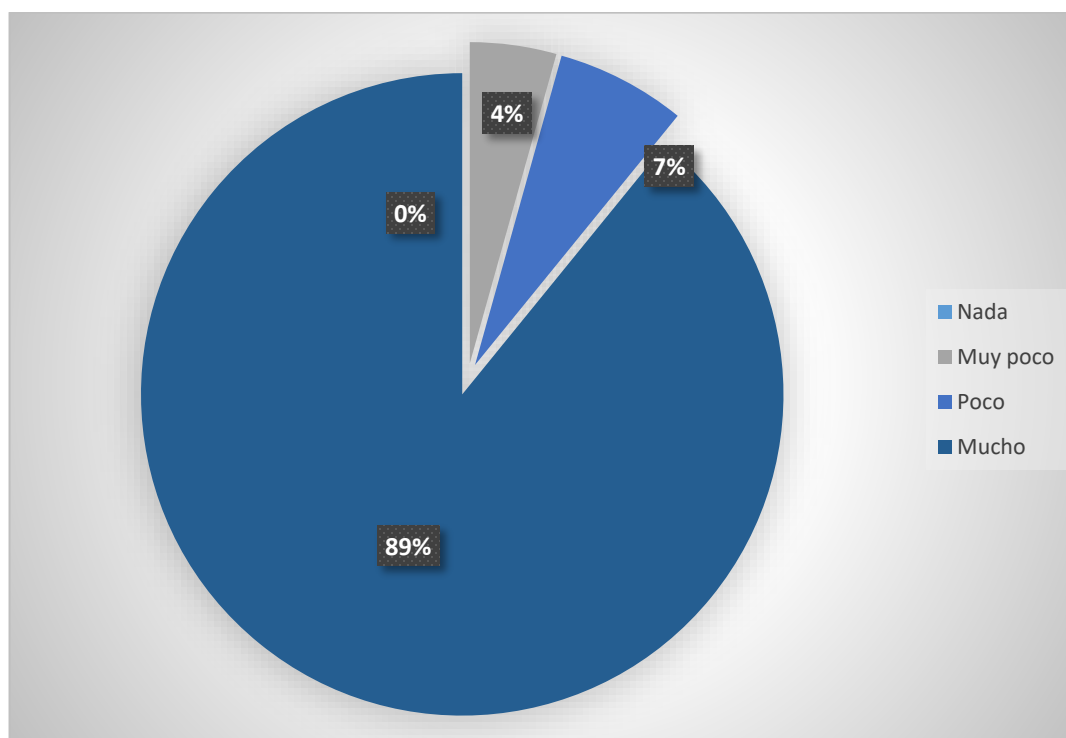


(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

Como se puede observar en el gráfico N° 9 se consulta sobre la necesidad de actualizar el protocolo, el 85% considera que existe una necesidad latente. 9% poca necesidad y 6% muy poca necesidad y 0% nada. De los resultados obtenidos se puede analizar, la existencia de una necesidad de la modificación de la herramienta. Los encuestados se perciben de manera optimista y con gran satisfacción la actualización, ya que es una necesidad, que se relaciona con un protocolo más completo y que cumpla con los lineamientos del manual de guías y protocolos CCSS.

Pregunta 10 ¿Les parecería útil un nuevo protocolo, actualizado según las nuevas evidencias de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina?

Gráfico N° 10. Distribución de la gráfica en relación a la utilidad un nuevo protocolo, actualizado según las nuevas evidencias de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina



(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En el gráfico 10° se consulta sobre la utilidad en lo que considera aspectos del nuevo protocolo actualizado, según la prescripción despacho y nuevos usos de Clozapina, 89% les parece de mucha utilidad, 4% poco utilidad, el 7% muy poco, el 0 % nulo.

Los resultados hacen relación con el protocolo de manejo de Clozapina en Costa Rica, elaborado en el 2003, con las nuevas investigaciones y nuevos avances en la utilización del medicamento, hace necesario actualizar las normas de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos, el cual va de la mano, junto con otros países los cuales, ya han actualizado sus normas técnicas de utilización de la clozapina.

Zabala (2018) en su investigación para actualizar la norma técnica de Clozapina en Chile, destaca que para la utilización del medicamento, se debe hacer de manera protocolarizado, la razón es que el inicio de la Clozapina requiere una investigación cautelosa del gasto frente a la ventaja para cada paciente específico, al igual que un desarrollo suficiente, además de la observación del paciente para lograr una administración satisfactoria del potencial de los posibles impactos

hematológicos. A la luz de lo último mencionado, se han creado en todo el planeta marcos de comprobación y alivio de riesgos para los pacientes de la Clozapina, con el fin de hacer frente a los posibles impactos hematológicos antagónicos relacionados con su utilización. (p.2)

Junto a esta necesidad de la actualización del manejo de la Clozapina, se percibe de manera optimista por parte del personal profesional involucrados en el manejo del medicamento, que se innove con la herramienta ya que esta permitirá que con su implementación racional pueda influir en el control de varios de los síntomas de esta enfermedad y mejorar la integración psicosocial de los individuos afectados.

Análisis de resultados del cuestionario

De acuerdo con el cuestionario realizado al personal dirigido a los profesionales validadores de protocolo mismos que forman parte del área de farmacia, medicina y otros, a continuación, se muestran los resultados de dicha aplicación para la recopilación de la investigación presente llamada: “Evaluación del protocolo actual de la clozapina, según la prescripción, despacho y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de farmacia de la Caja Costarricense del Seguro Social.” realizada por el estudiante Bayrón Alexander Gómez Fonseca para optar por el grado de Licenciatura en la Universidad Internacional de las Américas. Según la factibilidad de la herramienta seis personas respondieron. Se reflejan desde la tabla N°5

Tabla 5. Descripción del puesto y años de experiencia en su perfil profesional

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 5 se muestran los participantes del comité validador, en el cual refiere el interés de las partes por validar el protocolo e implementarlo, por ello con su experiencia y autoridad darán el visto de aprobación si así lo amerita

Tabla 6. Resumen de pregunta número 2 del cuestionario

Pregunta 2 **¿La organización para presentar el contenido del documento que se utiliza es?**

Respuestas

Adecuada	6	100%
No adecuada	0	0%

En la tabla N°6, se hace la consulta sobre la organización para presentar el contenido del documento que se utiliza, a lo que el 100% de la muestra responde que es adecuado. Lo cual hace resaltar la importancia del seguimiento, con la normas del manual de guía y protocolos, las respuestas destaca la importancia de que el protocolo cumpla, con orden, el cual guie al consultante en su comprensión.

Tabla 7. Resumen de pregunta número 3 del cuestionario

Pregunta 3 **¿La redacción del documento es adecuado?**

Respuestas		
Clara	6	100%
Confusa	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°7, hace relación a sí la redacción del documento, es clara o confusa, el 100% de la muestra responde que está elaborado de forma clara. Los resultados expresan que el documento es claro y ordenado, de manera que permite la comprensión de la utilización de la clozapina, sus controles, nuevos usos, contraindicaciones, reacciones adversas, y efectos secundarios.

Tabla 8. Resumen de pregunta número 4 del cuestionario

Pregunta 4 **¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las condiciones de esta área, hospital o clínica?**

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 8, en relación con los procedimientos que propone el documento, son aplicables, a las condiciones de esta área, Hospital y clínica, el 100% de la muestra responde que sí. Los datos expresan que el protocolo es aplicable a nivel institucional, ya que cuenta con elementos necesarios para ser funcional de manera que se pueda implementar mediante capacitaciones.

Tabla 9. Resumen de pregunta número 5 del cuestionario

Pregunta 5 **¿El contenido del protocolo es actualizado?**

Respuestas		
Actualizado	6	100%
Anticuoado	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 9, de acuerdo con lo anterior se denotan las respuestas en función de la cuestión con la actualización que posee el protocolo, donde se refleja que, para los encuestados, el 100% si es actualizada.

La información resultante de esta pregunta denota la fiabilidad que brinda, el protocolo una vez actualizado, en la que cualquier profesional involucrado en el manejo de la Clozapina podría respaldarse para su utilización en la práctica clínica.

Tabla 10. Resumen de pregunta número 6 del cuestionario

Pregunta 6 **¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las necesidades de las personas que se atienden?**

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 10, hace mención, a las respuesta de los profesionales a si están de acuerdo con los procedimientos, y si estos son aplicables a la necesidad de las personas que se atienden, la percepción de la muestra es que sí, lo cual corresponde a que en un 100% es aplicable.

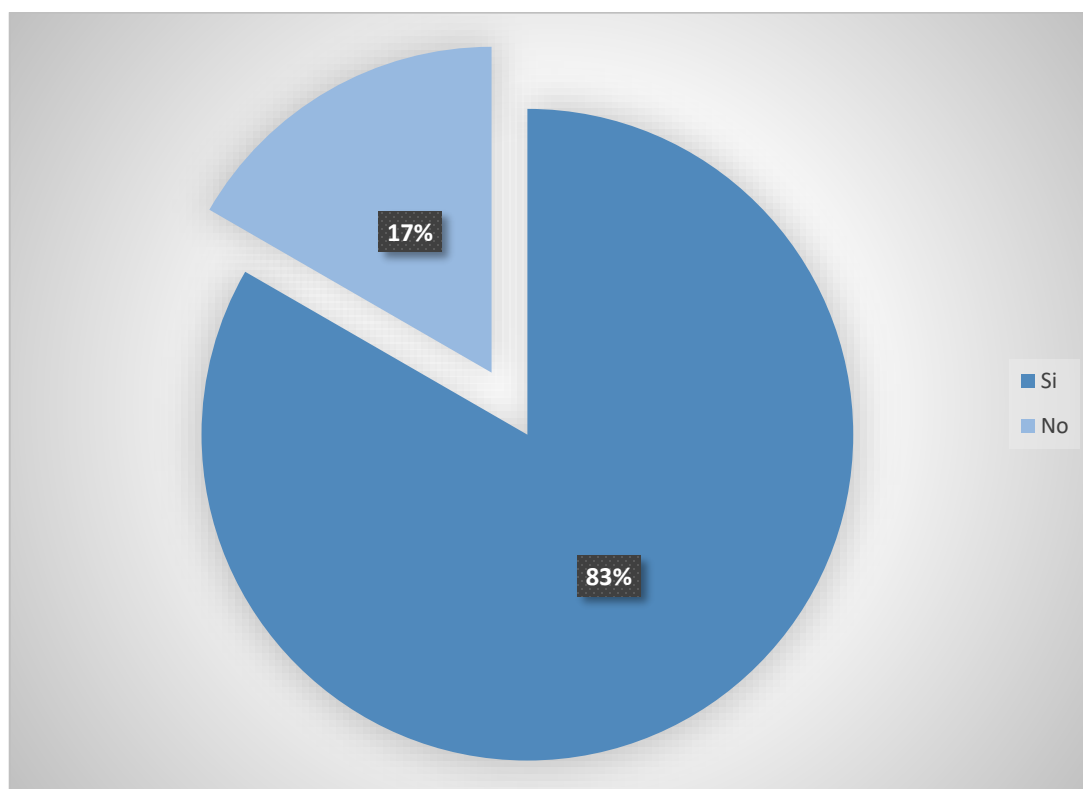
Tabla 11. Resumen de pregunta número 7 del cuestionario

Pregunta 7 ¿Se cuenta con los recursos materiales que se requieren para aplicar los procedimientos indicados en el documento?

Respuestas		
Sí	5	83%
No	1	17%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

Gráfico N° 11. Distribución de la gráfica en relación a *¿Se cuenta con los recursos materiales que se requieren para aplicar los procedimientos indicados en el documento?*



(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 10 y del gráfico N°16, se consulta sobre si el documento cuenta con los recursos materiales indicados para los procedimientos, el 83% responde que sí, más el 17% piensa que no se cuentan con los recursos necesarios. Esto hace referencia a la medición de los niveles plasmáticos de la clozapina, ya que no todas las unidades programáticas cuentan con HPLC, y un espectrómetro de masas, sin embargo existe una investigación en desarrollo la cual, se enfoca en la propuesta de fomentar la compra del equipo, para la unidades programáticas que así lo ameriten.

Tabla 12. Resumen de pregunta número 8 del cuestionario

Pregunta 8 ¿Los aspectos clínicos cubiertos por el protocolo están debidamente descritos?

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N° 12, hace relación sobre el amparo de los aspectos clínicos en el documento y su descripción, el 100% de la muestra responde que sí lo está. Se incluyeron los pacientes que son necesariamente objetivo directo de la Clozapina así como, de forma indirecta, esto en relación con las indicaciones farmacológicas y sus usos que no tienen indicación, pero existe un respaldo a nivel científico, de investigaciones a nivel internacional que evidencia su uso en otras patologías.

Tabla 13. Resumen de pregunta número 9 del cuestionario

Pregunta 9 ¿Los pacientes a quienes se quiere aplicar el protocolo están debidamente descritos?

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°13, en relación con pacientes a quienes se quiere aplicar en protocolo, y sobre si están debidamente descritos, el 100% de la muestra respondió que sí lo están. El protocolo busca la atención dirigida hacia el paciente, los resultados de esta pregunta destacan esta acción de manera que describe la población de alcance o de objetivo para mayor beneficio en el tratamiento farmacológico, además de la atención integral.

Tabla 14. Resumen de pregunta número 10 del cuestionario

Pregunta 10 ¿Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas?

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°14, Se hace la consulta sobre la percepción de las recomendaciones, el 100% responde que estas, sí son específicas. Es relevante mencionar la importancia de que el protocolo, cuente con aspectos específicos, del manejo de la Clozapina, debido a que el principal objetivo de la investigación era correlacionar la nueva evidencia existente, con el protocolo vigente de la Clozapina que fue elaborado en el 2003, ajustando los datos al sistema de salud nacional, para complementar la práctica clínica de manera veraz y confiable.

Tabla 15. Resumen de pregunta número 11 del cuestionario

Pregunta 11 **¿El protocolo se apoya con herramientas para su aplicación?**

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°15, se consulta, sobre si el protocolo se apoya en alguna herramienta para su aplicación, el 100%, menciono, que si se apoya en este para realizar las funciones. Una de las principales novedades del protocolo, es el apoyo en la herramienta EDUS o Expediente Digital de la Caja Costarricense del Seguro Social. Los participantes recalcan la importancia de la actualización con respecto a esta herramienta, y la inclusión de los criterios de prescripción, despacho, consentimiento informado y otros trámites administrativos necesarios para el inicio del tratamiento con clozapina, el protocolo expone de manera obligatoria anotar los parámetros descritos en el control de medicamento sobre la herramienta EDUS.

Otras de las herramientas en las cuales se apoya el protocolo, es la tarjeta celeste, la de falla terapéutica, esta tarjeta se utilizará para el control del seguimiento de cumplimiento del paciente. La tarjeta blanca, que es la de control de despacho, las cuales son necesarias para el seguimiento y retiro de medicamentos (farmacia), donde se anotarán por las primeras 18 semanas los retiros semanales.

Tabla 16. Resumen de pregunta número 12 del cuestionario

Pregunta 12 **¿El protocolo ofrece una relación de criterios clave para realizar una monitorización de aspecto clínico?**

Respuestas		
Sí	6	100%
No	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°16, se consulta sobre los aspectos que ofrece el protocolo, en relación con los criterios claves para realizar una monitorización de aspectos clínicos, a la cual el 100% respondió que el protocolo si cuenta con elementos claves para el control del tratamiento. Dentro de los criterios de seguimiento no solo se incluyeron los hematológicos respecto a leucopenia o neutropenia, también se incluyeron elementos necesarios para los controles sobre la eosinofilia, trombocitopenia, y los controles cardiológicos, estos controles suman una parte muy importante, ya que son factores que comprometen la adherencia al tratamiento. Otro control importante que se incluyó son los controles metabólicos, sobre el cual se debe trabajar para hacer un seguimiento, debido a que este es otro factor que influye muy frecuentemente con el incumplimiento del tratamiento

Tabla 17. Resumen de pregunta número 13 del cuestionario

Pregunta 13 **Haga las recomendaciones y comentarios que sean necesarios**

Respuestas	
Profesional validador	Respuesta
	El protocolo cumple con los requisitos necesarios para la validación, en cuanto a estructura y elementos relacionados al manejo del fármaco.
	La propuesta me parece bastante acertada. Toma en consideración puntos importantes que dejan mucho más claro el manejo en general de la clozapina. Se amplían los aspectos ya contenidos en el protocolo para el manejo de la Clozapina, utilizado por la

	CCSS desde el 2003. La propuesta para dicho protocolo brinda más información acerca de las indicaciones para su uso, monitorización, cuidados del manejo de la clozapina, así como las alarmas y controles hematológicos y cardiológicos estrictamente necesarios de realizar en los pacientes, previos y posteriores al inicio del tratamiento. Finalmente puedo concluir que la propuesta para el protocolo de uso institucional del medicamento Clozapina es adecuada y funcional para su uso en una posible actualización.
	No es necesario en algunos aspectos utilizar términos tan complejos, sin embargo cumple con los parámetros y lineamientos establecidos a nivel institucional
	El protocolo cumple con los criterios establecidos a nivel mundial, de manera que la actualización es correcta y se hace la corrección sobre los criterios de las Guías NICE y se sugieren los criterios de la CIE-10
	Es necesario realizar una capacitación sobre la importancia del protocolo donde se incluya el equipo interdisciplinario, tomando en cuenta a hematólogos, porque ellos son parte del equipo de mitigación de riesgos de la clozapina. En cuanto al contenido se le hicieron las modificaciones pertinentes acordadas en la reunión de validación, con lo cual el protocolo cumple, y está listo para ser implementado. Se debe valorar la capacitación en todos los centros que tenga

	utilización de la clozapina y hacer de conocimiento del actual protocolo
	El protocolo cuenta con la estructura y características necesarias para la utilización de un protocolo de manejo de fármacos en la práctica clínica. Recomendaciones: • Se debe incluir el uso de la clozapina en caso de discinesia tardía, utilizado en la unión europea • La tarjeta de fallo terapéutico es de color amarilla • Se debe analizar los criterios de diagnóstico, si se adaptan mejor los criterios de las guías NICE o los criterios de la CIE-10

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

Tabla 18. Resumen de pregunta número 14 del cuestionario

Pregunta 14 **¿Recomendaría el protocolo para uso en la práctica clínica?**

Respuestas		
Muy recomendado	6	100%
Recomendado con condición o modificaciones	0	0%
No recomendado	0	0%
No se sabe	0	0%

(Fuente: Elaboración propia del investigador, 2021)

En la tabla N°18, representa la pregunta más importante es donde se consulta, a los profesionales sobre la aprobación del nuevo protocolo, el 100% menciona que está muy recomendado, por lo tanto, se denota que el protocolo está bien elaborado, y es adecuado, para la utilización en la práctica clínica.

Análisis de las recomendaciones

En este apartado se toma en cuenta las recomendaciones expuestas por los profesionales en salud que integran el comité validador, descritas en la tabla N°17, para proceder a la implementación del protocolo según la sugerencias expuestas, así como su firma de aprobación

Con respecto, a la terminología de diagnóstico, se sugiere que se realicen cambios respecto a los criterios de las guías NICE, así lo sugiere el Dr. Donato médico asistente especialista en Psiquiatría jefe inmediato de la clínica de Clozapina, Dr. Carlos Leitón Vásquez médico especialista en Psiquiatría y subjefatura del mismo servicio, y la subjefatura del servicio de ATENFAR del servicio de Psiquiatría el Dr. Jeison Alemán Solís. Esto se debe a que la CIE-10, integra métodos más aplicables a la situación actual de la clozapina en Costa Rica.

Otro punto importante en el cual se hizo referencia es que la guía NICE, establece criterios más escuetos en comparación con los de la CIE-10. Sumado a esto los criterios de la CIE-10, integra escalas de evaluación como lo es la escala breve de evaluación psiquiátrica o B.P.R.S (por sus siglas en inglés) o la escala de impresión global G.C.I (por sus siglas en inglés), las herramientas que ofrece brinda, una manera de representar una mejora, o empeoramiento de la enfermedad, utilizando el puntaje, en relación con la evolución de la sintomatología, esta guía establece mediante criterios la manera de cómo hacer una evaluación más certera del diagnóstico de la enfermedad y manejo.

Y como último punto la guía CIE-10 brinda recomendaciones sobre la reintroducción del paciente en la terapia medicamentosa de clozapina en los casos de falla terapéutica, o casos en los que debido efectos adversos se debe suspender el medicamento, esto brinda más relevancia en cuanto al manejo y se ajusta de manera más exacta a la situación a nivel institucional del medicamento Clozapina.

En la siguiente tabla se hace una breve comparación de los criterios de las guías NICE y CIE -10

Tabla 19. comparación de los criterios de Diagnóstico de las guías NICE y CIE-10

Guía NICE		Guía CIE-10	
Pasos	Definición	Criterios	Definición
Paso 1	Realizar un revisión del diagnóstico	Criterio A	Reincidencia de los síntomas psicóticos, en dos de las cuatro sub escalas de los síntomas positivos, obteniendo un puntaje de 4, en la escala de severidad 1 a 7 de la BPRS, para cada punto
Paso 2	Evaluar el cumplimiento del tratamiento antipsicótico prescrita, en la relación con la dosis correcta y tiempo adecuado	Criterio B	Un puntaje de por lo menos 45 puntos en la escala BPRS, o un puntaje de 4 en la escala de impresión global GCI
Paso 3	Evaluar la participación y uso de los tratamientos psicológicos así como con intervenciones a nivel familiar, de manera que se verifiquen el uso de los mismos según esta directriz. Con esto poder tomar una decisión si se sugiere una intervención familiar a las personas con contacto cercano	Criterio C	Incidencia de la conducta desorganizada sin ningún efecto o impacto positivo sobre el accionar cognitivo, social o desarrollo a nivel laboral en periodo de 5 años atrás
Paso 4	Evaluar el uso de sustancias concomitantes (alcohol) o el uso de otros medicamentos para mejora de la salud física, con una causa de falla terapéutica	Criterio D	Se considera resistencia al tratamiento, tres fallas terapéuticas después de seis semanas de tratamiento con agentes antipsicóticos típicos durante los últimos 5 años. Los antipsicóticos deben incluir por lo menos dos clases químicas incluyendo uno de depósito a dosis equivalente a 1000 mg de clorpromazina al día. Se debe haber realizado al menos una prueba con haloperidol 60 mg/día por seis semanas llevando hasta la dosis máxima efectiva o hasta la manifestación de efectos que no permitan la administración
Bibliografía	NICE.National Institute for Health and Care Excellence. (2014). Psicosis y esquizofrenia en adultos: prevención y manejo. National Collaborating Centre for Mental Health. Obtenido de https://www.nice.org.uk/Guidance/CG178	Bibliografía	Zoch, C. E. (2018). Esquizofrenia: Temas en psiquiatría. Capítulo VI. Obtenido de https://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm

Nota: (Elaboración propia 2021)

Con respecto a la anotación, sobre el color de la tarjeta expuesta por el doctor Carlos Leitón Vásquez, se le explica que el color de la tarjeta se hace debido a que es necesario llevar un registro o reporte de la cantidad de fallos terapéuticos, para que si fuera necesario el comité de ATENFAR de las unidades pertinentes, lleven un control de seguimiento que permita establecer las posibles causas, de manera que se puedan investigar.

Como último punto, se evalúa la recomendación expuesta por el médico especialista en psiquiatría en doctor Carlos Leitón Vásquez, en relación con el uso de clozapina en neuralgias graves como la discinesia tardía. La cual no tiene respaldo como indicación farmacológica, sin embargo se realiza una búsqueda exhaustiva de evidencia científica que avale su uso, para poder introducirla dentro del protocolo como una indicación no farmacológica que es de utilidad en la Unión Europea.

Una vez realizadas todas las modificaciones se procede a la aprobación del documento con la firma de respaldo, de todos los integrantes del comité validador, para su eventual aprobación e implementación en los servicios de farmacia.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Finalmente, en el presente capítulo se van a exponer las conclusiones y recomendaciones de una manera concisa y específica, de acuerdo con los objetivos específicos que se expusieron al inicio de la investigación y los resultados obtenidos así como sus respectivos análisis.

Mediante la revisión bibliográfica se elabora una correlación del protocolo actual de la clozapina elaborado en 2003 y los nuevos controles de manejo del medicamento, de manera que esto permitió identificar elementos esenciales en la utilización de la clozapina para poder ser incorporados, en un nuevo protocolo.

La actualización se destaca en tres vertientes, la prescripción, el despacho y los nuevos usos del medicamento. De manera que se concluyó lo siguiente

- En cuanto a la prescripción: fue necesario incorporar elementos como el consentimiento informado, con el cual se verifica que el paciente ha tenido toda la explicación necesaria de los riesgos y beneficios, y de la forma en que se va a realizar la terapia. Otro punto importante es la incorporación de la herramienta EDUS, la cual el médico tratante, tendrá de manera obligatoria que anotar los controles necesarios para el inicio de la terapia medicamentosa, con esto se busca permitir el seguimiento de manera interdisciplinaria del equipo involucrado en el manejo del fármaco, siendo también necesario para su eventual despacho y retiro del medicamento (farmacia)
- En relación con el despacho, se concluye que el protocolo antiguo, no contaba con elementos necesarios para el control de retiro del medicamento, de modo que se complicaba más el seguimiento, el nuevo protocolo incorpora elementos tanto para el servicio de farmacia, como para el paciente, la herramienta EDUS será utilizada por el profesional de farmacia donde en el apartado análisis de seguimiento, anotará la aprobación de la receta una vez verificado que el médico

tratante incorpore los elementos específicos y necesarios de cada paciente para la continuidad del tratamiento o inicio.

- También se identificó la necesidad de un documento que pueda orientar al paciente respecto a las fechas de retiro y control del despacho de la clozapina, esto permitió la incorporación de una tarjeta de retiro de medicamento, de color blanca, esta velará por el retiro puntual del medicamento, siendo la tarjeta de carácter obligatorio para los pacientes presentarla, cada vez que necesiten retirar el medicamento.
- Durante el desarrollo de la investigación se determinó, la necesidad de incorporar un documento en el cual se registren las fallas terapéuticas, esto permitirá llevar un control sobre las causas de la falta de adherencia. Con esto se propone incorporar la tarjeta de color celeste, de falla terapéutica
- En relación con los nuevos usos, se concluye que el protocolo de la clozapina elaborado en 2003 no abarca el 100 % indicaciones farmacológicas ni otros usos que cuentan con respaldo de evidencia científica. La investigación permitió la introducción de la indicación farmacológica de la clozapina en el trastorno esquizoafectivo con recurrencia en la ideación suicida o pacientes con conducta violenta, además de los nuevos usos a nivel internacional, con la utilización del fármaco en trastornos neurológicos graves (discinesia tardía) o enfermedades con el síndrome de Parkinson.

Mediante el método de la encuesta se logró concluir, que el protocolo no cumplía los requisitos a nivel institucional (CCSS) establecidos en el manual de guías y protocolos 2007. De manera que existía una necesidad real no solo de contenido sino de estructura, ya que el protocolo que estaba en vigencia, se elaboró en 2003 y el manual en el 2007, lo cual indica una brecha existente en cuanto a los lineamiento que debe contener un documento de esta índole.

Utilizando el cuestionario, se logra establecer que el protocolo se actualiza de manera correcta, ya que el plan del nuevo protocolo asegura la adecuación en la evolución de los pacientes tratados con clozapina creados por varios centros de investigación, teniendo en cuenta el aumento de sus ventajas; manteniendo la consistencia de los datos siendo además, los expertos comprometidos con la creación, recomendación y reparto de fortalezas, restauradoras que contienen Clozapina.

En cuanto al concepto de esquizofrenia refractaria, se concluyó que es una labor difícil de establecer debido a que en la psicosis refractaria, cada investigador podría contribuir y solicitar algo. Una razón que debe tomarse en cuenta como etapa inicial es: un cuadro de locura que no reacciona aceptablemente al tratamiento neuroléptico no infiere realmente en una esquizofrenia resistente. La resistencia contra el tratamiento o la persistencia de los síntomas, sugieren sistemáticamente una reacción deficiente al antipsicótico, pero no al revés. Los modelos de resistencia tienen efecto en la actualidad, por lo cual se han distribuido más de diez manuales clínicos.

Por lo tanto, al hablar de la esquizofrenia resistente, habría que ver si los modelos elegidos para ello se comparan con lo que en particular se encuentra en los pacientes de manera constante (sus objeciones, sus intereses y observaciones, su nivel de autonomía y utilidad) o si más bien se relacionan con una serie de predicciones preestablecidas. Lo anterior es valioso para hacer surgir el propio interés del paciente, y es más difícil de operacionalizar; lo último es útil en la solicitud funcional de la dinámica (este es el lugar donde la exploración esencial atraviesa la práctica clínica) y, a pesar de que apenas puede satisfacer cada uno de los requisitos individuales persistentes, es más simple de operacionalizar, lo que hace concebible avanzar hacia la normalización (acuerdo). Con todo, las normas clínicas sólo fomentan sus medidas de resistencia sobre la base de las definiciones funcionales propuestas por diversas agrupaciones de exploración.

Recomendaciones

Se propone a la jefatura del comité de farmacoterapia local, crear un grupo de mitigación de efectos adversos en la utilización de la clozapina, donde se incluya al hematólogo y un

nutricionista, debido a que estos dos profesionales están involucrados de manera directa, en el control y disminución de efectos adversos respectivamente.

Se recomienda a la jefatura del comité local de atención farmacéutica, capacitar sobre la importancia de la utilización del nuevo protocolo de manera, que pueda racionalizar su uso y hacer consciencia de las dificultades que con lleva el manejo del fármaco.

Se recomienda para futuras investigaciones, realizar una evaluación de la actualización del manual de guías y protocolos elaborado en 2007.

Se recomienda a la jefatura del servicio de farmacia realizar un estudio para correlacionar la estructura de los protocolos vigentes, según el manual de guías y protocolos 2007 de manera que se evalúe si existe la necesidad de actualizar los documentos según los lineamientos establecidos en el documento.

Se propone a la Caja Costarricense del Seguro Social la socialización del protocolo para que sea de acatamiento obligatorio en los servicios involucrados, no solo en Farmacia.

Se solicita a la dirección de comunicación organizada, específicamente al área de comunicación digital, a cargo del Msc. Ramsés Román Sánchez, la digitalización del protocolo para la implementación en los servicios de EDUS, para garantizar la accesibilidad y disposición de todo el personal profesional que así lo demande.

Protocolo de la Clozapina



*Caja Costarricense de Seguro Social
Gerencia División Médica
Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud
Área de Atención farmacéutica HNP*

Elaborado por: Byron Gómez Fonseca



26 de mayo de 2021

Señores
Directores médicos
Jefaturas de Servicios de Farmacia
Médicos Prescriptores Psiquiatría
HOSPITALES NACIONALES Y REGIONALES

Estimados señores:

ASUNTO: PROPUESTA DE LA ACTUALIZACION DEL PROTOCOLO DE USO INSTITUCIONAL DEL
MEDICAMENTO CLOZAPINA

Reciban un cordial saludo. Se hace de conocimiento la propuesta de la actualización del protocolo de prescripción, despacho y nuevos usos del medicamento Clozapina:

**Propuesta de la actualización del Protocolo Uso Institucional de
medicamento Clozapina**

Introducción y justificación.

La esquizofrenia es la enfermedad prototipo de los trastornos mentales, cursando con síntomas positivos y negativos, de manera que la existencia de los antipsicóticos brinda herramientas para el abordaje terapéutico de la sintomatología.

Sin embargo, alrededor del 20% de los pacientes que presentan la enfermedad no responden de manera adecuada a la terapia, por lo cual no logran una remisión satisfactoria con antipsicóticos típicos, y atípicos, presentando resistencia al tratamiento, además de experimentar los síntomas extrapiramidales (SEP) producidos por la utilización de estos medicamentos.

La Clozapina es un fármaco perteneciente a la familia, de los antipsicóticos atípicos, siendo el patrón de oro de esta clase, debido a su mecanismo de acción multireceptorial es que presenta un perfil único frente a los síntomas positivos, negativos y disminución sobre los SEP.

El uso de Clozapina, se hace de manera restringida y monitoreada, debido a los riesgos hematológicos y cardiometabólicos, los cuales se presentan como efectos adversos graves, estos deben tomarse en cuenta a la hora de la prescripción y despacho.

A nivel nacional la clozapina está aprobada para el tratamiento de esquizofrenia refractaria, como para el trastorno esquizoafectivo con ideación suicida recurrente o conducta violentas.

A nivel internacional existe evidencia, que respalda el uso de la clozapina en afecciones tales como:

- Otras psicosis refractarias a tratamiento antipsicótico: existen estudios que respaldan la efectividad en psicosis de episodios psiquiátricos
- Auto y heteroagresividad: se ha demostrado que la Clozapina, tiene un efecto eficaz sobre la ideación suicida, como en personas que presentan conductas violentas con tendencia a autolesionarse. Para estas dos últimas indicaciones debe hacerse un consenso entre dos profesionales en el campo (psiquiatras), para ser documentado en las herramientas disponibles.
- Pacientes con esquizofrenia que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.

Indicaciones para el Uso de la clozapina

Tratamiento de la esquizofrenia refractaria:

El diagnóstico de la esquizofrenia refractaria se realiza con base en los criterios establecidos de la CIE-10, la resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria, después de la utilización de tres antipsicóticos de dos distintas clases químicas, incluyendo los antipsicóticos de depósito, de manera que no presenta respuesta terapéutica en la evolución de los síntomas equivalentes a 1000mg/día de Clorpromazina por 4 a 6 semanas. Además se debe tener en cuenta la intolerancia de los medicamentos, los cuales contribuyen a la incidencia de sintomatología, correspondiente a los delirios mentales, episodios psicóticos y conducta desorganizada.

Criterio	Definición del criterio
Criterio A	Reincidencia de los síntomas psicóticos, en dos de las cuatro sub escalas de los síntomas positivos, obteniendo un puntaje de 4, en la escala de severidad 1 a 7 de la BPRS, para cada punto
Criterio B	Un puntaje de por lo menos 45 puntos en la escala BPRS, o un puntaje de 4 en la escala de impresión global GCI
Criterio C	Incidencia de la conducta desorganizada sin ningún efecto o impacto positivo sobre el accionar cognitivo, social o desarrollo a nivel laboral en periodo de 5 años atrás
Criterio D	Se considera resistencia al tratamiento, tres fallas terapéuticas después de seis semanas de tratamiento con agentes antipsicóticos típicos durante los últimos 5 años. Los antipsicóticos deben incluir por lo menos dos clases químicas incluyendo uno de depósito a dosis equivalente a 1000 mg de clorpromazina al día. Se debe haber realizado al menos una prueba con haloperidol 60 mg/día por seis semanas llevando hasta la dosis máxima efectiva o hasta la manifestación de efectos que no permitan la administración

Trastorno esquizoafectivo y conducta agresiva con ideación suicida:

Se ha demostrado que clozapina disminuye el peligro de conductas suicidas intermitentes en pacientes con esquizofrenia o problema esquizoafectivo cuyo conjunto de

experiencias y estado clínico en curso proponen que están en peligro constante de repetir la conducta autodestructiva. El término conducta autodestructiva se percibe como las actividades del paciente que lo ponen en riesgo de muerte.

Estas dos indicaciones son las que están aprobadas a nivel nacional, sin embargo en países como España, Uruguay, Argentina, Estados Unidos, y Chile, la clozapina está aprobada para más indicaciones.

- Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistentes a otros fármacos
- Pacientes con trastornos mentales que presentan psicosis refractarias a los antipsicóticos
- Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente.

Para uso institucional, cada caso requiere cumplir con los siguientes requisitos:

Requisito	Definición
Consentimiento informado	Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, se debe evacuar todas preguntas que tengan el paciente y sus familiares, sobre el tratamiento. Además se debe comprometer a pacientes y familiares por el cumplimiento de la administración de medicamento, como los controles periódicos hematológicos. Esto debe quedar documentado con copia al paciente, por lo cual se le entrega consentimiento informado en el cual, se debe firmar, ya sea el paciente, cuidador o titular del mismo.
Electrocardiograma (EKG)	Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un electrocardiograma
Hemograma completo	Evaluación hematológica con hemograma completo, debe incluir un recuento de neutrófilos, la frecuencia de los controles se explicará más adelante, en la parte de monitoreo.
Descartar el uso de alcohol o drogas	Se debe descartar la utilización de sustancias psicoactivas, como ingesta de bebidas alcohólicas debido a su interacciones
Valoración del estado físico previa al tratamiento	Se debe valorar parámetros como: • Talla • Peso • Circunferencia abdominal
Evaluaciones de criterio medico	El profesional prescriptor, evaluará la necesidad de ejecutar pruebas como: • Perfil lipídico • Prueba de embarazo • Prueba de hormonas(TSH) • Laboratorio de transaminasas hepáticas • Prueba de perfil de glicémico en ayunas • Niveles plasmáticos de anticonvulsivantes • Pruebas de Creatina y Nitrógeno Ureico en sangre
Copia de los reportes	Tarjeta blanca(retiro de medicamentos) y tarjeta celeste(falla terapéutica)

Especificaciones:

Clozapina, código LOM 1-10-30-0392, para uso oral, tabletas de 100 mg

Para uso en especialidades de áreas de salud tipo 3, CAIS y hospitales regionales (nivel 2-B), usuario RE, medicamento de uso restringido y para la prescripción por médico con la especialidad correspondiente.

Prescripción: El psiquiatra es quién prescribe el uso del fármaco, monitorea riesgos asociados a su utilización e instala medidas para la mitigación de estas posibles reacciones de riesgo. La prescripción se realizara inicialmente por el especialista (psiquiatra), llenando el formulario, de consentimiento informado, como el cumplimiento de los requisitos necesarios. Se realizará el reporte de los resultados en el expediente digital, para utilización según necesidad de los involucrados en el tratamiento del paciente.

El especialista tratante durante el periodo de administración de fármaco, debe realizar el reporte de recuento leucocitos y neutrófilos, el reporte debe ser actualizado con vigencia de no mayor a 5 días de realizados. De ser necesario otra evaluación los resultados deben ser anotados y visados por el especialista tanto en la receta digital como en la herramienta EDUS. Para su eventual despacho e información para el farmacéutico a cargo de la entrega del medicamento.

Despacho:

El despacho del medicamento se realizara mediante un profesional en farmacia, el cual tiene la función de la verificación de los siguientes requisitos:

- Reporte de recuento leucocitos y neutrófilos, deben ser indicados en la receta digital y la herramienta del expediente digital, con la respectiva aprobación por el médico especialista tratante.
- Reporte debe ser indicado de igual manera, con cada aumento de dosis o dosis de mantenimiento
- El paciente debe presentar la tarjeta, de retiro, con la cual garantiza un control de seguimiento. En la tarjeta se encontrará información de las semanas de tratamiento totales como fechas de retiro, dosis, tiempo cumplido de tratamiento.

Posología y administración**Esquizofrenia refractaria:**

El inicio de tratamiento es recomendable iniciar con dosis de 50mg/día dividido en dos dosis al día (25mg BID, o un cuarto de tableta dos veces al día) y haciendo incrementos de 50 mg cada tres días hasta alcanzar concentraciones plasmáticas

- 200mg/día
- 400mg/día
- 600mg/día
- 900mg/día

Cada uno de estos niveles deberá mantenerse durante al menos seis semanas, en las cuales se evaluará mediante la escala breve de evaluación psiquiatría (B.P.R.S). La valoración permitirá indicar si se mantiene con esa misma dosis o se cambia. Si es necesario un aumento de la dosis, según lo indique el puntaje de la escala, se realizará como se mencionó anteriormente, de manera paulatina, hasta llegar al próximo nivel. Hasta encontrar la dosis óptima del paciente o la dosis máxima recomendada. Llegando a ese punto se aplica la escala de valoración y si no hay mejoría significativa deberá aplicarse la suspensión de la clozapina y llenar el formulario de falla terapéutica.

Otras consideraciones

- La aparición de efectos adversos graves que pongan en riesgo la vida del paciente, es indicación para la suspensión inmediata del tratamiento, por ejemplo: leucopenia, agranulocitosis u otras discrasias sanguíneas, arritmias cardíacas.
- La pérdida de dos o más citas de control o de los exámenes obligados de laboratorio, significa la exclusión temporal del paciente del protocolo de tratamiento, cuya continuidad debe ser valorada por el equipo de profesionales tratantes
- En caso de no contar con la escala breve de evaluación psiquiátrica(B.P.R.S) o la escala de impresión global (G.C.I) se podrá utilizar en sustitución la escala de evaluación de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia(PANSS)

Trastorno esquizoafectivo con ideación suicida recurrente:

Las recomendaciones sobre la posología y la administración de clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento que se han descrito en el subapartado precedente deberán respetarse también al tratar a pacientes con esquizofrenia o con un trastorno esquizoafectivo y riesgo de conducta suicida recurrente. Para mantener la reducción del riesgo de conducta suicida se recomienda un ciclo de tratamiento con clozapina que dure al menos dos años, al cabo de los cuales se reevaluará el riesgo de conducta suicida del paciente. A partir de entonces, se valorará periódicamente la decisión de continuar o no el tratamiento con clozapina basándose en evaluaciones minuciosas del riesgo individual de conducta suicida durante el tratamiento.

Se debe tener en cuenta la posología en los siguientes casos

Reinicio de tratamiento:

Se debe iniciar con 50 mg/día dividido en dos tomas, si se tolera bien se puede llevar a la dosis terapéutica efectiva, más rápido que en el tratamiento de inicio. O se puede iniciar desde la dosis utilizada monitoreando al paciente con controles hematológicos por semana, la duración de la suspensión no puede ser mayor a 30 días

Dosis de mantenimiento:

Una vez logrado el máximo beneficio terapéutico, a muchos pacientes se les puede mantener de manera eficaz con dosis inferiores. En estos casos se recomienda reducir la dosis progresiva y cautelosamente. El tratamiento debe mantenerse como mínimo durante 6 meses. Si la dosis diaria no supera los 200 mg, podría ser suficiente una única toma por la noche

Dosis máxima efectiva:

En algunos casos es necesario aumentar la dosis para conseguir el máximo beneficio terapéutico, es recomendable hacer aumentos progresivos de no más de 100mg hasta los 900mg/día. Se debe tener en cuenta que en dosis mayores a los 450mg/día la probabilidad de los efectos hematológicos y cardiacos se manifieste de manera más intensa.

Finalización del tratamiento:

En caso de finalización del tratamiento por el cumplimiento del mismo, se debe reducir paulatinamente en un tiempo prudencial de una a dos semanas. En caso de interrupción por complicaciones, se debe valorar al paciente respecto a la manifestación de síntomas psicóticos y los efectos anticolinérgicos de rebote.

Monitorización del uso de la Clozapina

Controles hematológicos: Los controles hematológicos tienen como finalidad la disminución de los efectos adversos, con la detección anticipada de las alteraciones de leucocitos y neutrófilos. La frecuencia del monitoreo es dependiente del perfil del paciente, el especialista evaluará la necesidad de realización de los controles hematológicos.

Antes de iniciar el tratamiento se deberá realizar una evaluación 10 días antes, del conteo de leucocitos como del recuento absoluto de neutrófilos para poder iniciar el tratamiento

Una vez iniciado el tratamiento se debe realizar un control hematológico por semana durante las primeras 18 semanas, luego uno mensual hasta la conclusión del tratamiento.

Una vez finalizado o interrumpido el tratamiento recordar al paciente que debe realizar la prueba cuatro semanas después de la finalización independientemente de la causa. El paciente debe tener claro comunicarse con el médico tratante en caso de fiebre. Infección, dolor de garganta, se le debe realizar una prueba de laboratorio con recuento diferencial de glóbulos blancos.

Inicio del tratamiento

Etapas	Recuento leucocitario	Recuento absoluto de neutrófilos	Acción requerida
Control hematológico previo al tratamiento	>3.500 /mm ³	>2.000 / mm ³	Cumple, con los requisitos para iniciar el tratamiento con Clozapina

Manejo de la disminución del recuento de leucocitos y/o neutrófilos

<u>Etapas</u>	<u>Recuento de leucocitos</u>	<u>Recuento de neutrófilos</u>	<u>Acción requerida</u>
<u>Durante las 18 semanas de tratamiento</u>	< entre 3.500 /mm ³ y 3.000 /mm ³	< entre 2.000 /mm ³ y 1.500 /mm ³	La evaluación hematológica deberá realizarse como mínimo dos veces por semana. Además si durante la terapia con clozapina, el recuento de leucocitos ha disminuido sustancialmente del monto basal, se repetirá el recuento de los mismos y se hará un recuento diferencial. Una sustancial disminución de leucocitos es definida como un simple descenso de 3.000 /mm³ o más en tres semanas.
<u>Después de las 18 semanas de tratamiento</u>	< entre 3.000 /mm ³ y 2.500 /mm ³	< entre 1.500 /mm ³ y 1.000 /mm ³ .	Se deberán realizar exámenes hematológicos al menos dos veces por semana si el recuento de glóbulos blancos. Si en el tratamiento con clozapina el recuento de leucocitos es menor a 3.000 /mm³ o el recuento de neutrófilos absolutos es menor a 1.500 /mm³ después de las primeras 18 semanas de tratamiento. El recuento de leucocitos y el recuento diferencial debería realizarse diariamente y los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados por si aparecen síntomas sugestivos de infección – seguida la discontinuación del tratamiento con Clozapina – la evaluación hematológica es requerida hasta que la recuperación hematológica ocurra

Rangos de alarmas hematológicas y sus cuidados

Alarma	Control hematológico	Accionar
Leve	Leucocitos: 3000/3500 mm/3 Neutrófilos: 1500/2000 mm/3	Control hematológico cada 48hs.
Moderada	Leucocitos: 2000/2999 mm/3 Neutrófilos: 1000/1499 mm/3	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. Control de signos/síntomas de infección
Severa	Leucocitos: ≤ 1999 mm/3 Neutrófilos: 500/999 mm/3	Suspensión del tratamiento. Control hematológico diario. Control de signos/síntomas de infección. Supervisión por servicio de Hematología.
Agranulocitosis	Neutrófilos: ≤ 499 mm/3	Suspensión de tratamiento. Control hematológico diario. Control de signos/síntomas de infección. Supervisión por servicio de Hematología. Administración de factores estimulantes de colonia.

Protocolo de manejo neutropenia moderada y grave:

- Suspensión inmediata de clozapina.
- Hospitalizar inmediatamente si:
 - a) Neutropenia grave (RAN < 500/mm³).
 - b) Pacientes con neutropenia entre 500/mm³ y 999/mm³
 - i. Hemogramas sucesivos con RAN en descenso y cercanos al rango de neutropenia grave.
 - ii. Paciente cursando síndrome febril (T° > 38 °C) o infección con foco establecido.
 - iii. Inestabilidad hemodinámica o compromiso de conciencia asociado a la neutropenia.
 - iv. Sospecha de complicación médica aún no pesquisada.
 - v. Evaluar uso de estimulador de colonias.
 - vi. Hemograma diario hasta alcanzar RAN > 1.000/mm³
- Hemograma cada 48 horas hasta alcanzar RAN > 1.500/mm³
- Podría considerarse utilizar Litio en dosis bajas con el objetivo de alcanzar niveles plasmáticos entorno a los 0.5 meq/l.

Controles cardiológicos:

Antes de iniciar el tratamiento con clozapina se debe realizar un electrocardiograma, según el criterio del especialista tratante se puede realizar, la prueba cuatro o seis semanas después de iniciado la medicación.

Durante la administración de Clozapina, se puede producir hipotensión ortostática, con o sin síncope, como colapso circulatorio acompañado de paro cardíaco. Estas manifestaciones son raras pero se deben tener presente. Normalmente la aparición se da con los ajustes de la dosis inicial, o en aumentos bruscos de clozapina.

Por lo tanto es necesario que los pacientes que inicien tratamiento con clozapina estén bajo vigilancia por el especialista a cargo en cada cita de control por signos sugestivos de miocarditis, con taquicardias persistentes en reposo, arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Otros controles

Eosinofilia

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de clozapina cuando el número supere los 3000/mm³. El tratamiento no se reanuda hasta que el número caiga por debajo de 1000/mm³.

Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de clozapina cuando el número de plaquetas sea inferior a 50 000/mm³.

Contraindicaciones de la clozapina

Contraindicaciones absolutas: No se administra clozapina a pacientes que presenten un control hematológico menor a 1500 mm³ en relación al conteo absoluto de neutrófilos. La excepción a esto son pacientes diagnosticados por hematología como portadores de una neutropenia étnica benigna.

Contraindicaciones relativas: Los pacientes que caigan en las siguientes categorías podrán, en casos justificados, recibir clozapina previa evaluación del caso y acuerdo de iniciar el fármaco en el contexto de una reunión clínica.

- Pacientes que han presentado neutropenia moderada, es decir con RAN menor a 1.000/mm³ y mayor a 500/mm³.
- Pacientes que han presentado agranulocitosis (RAN inferior a 500/mm³) asociada al uso de Clozapina podría considerarse su reinicio cuando el beneficio posible exceda con claridad el riesgo asociado. Debe considerarse que a menor RAN alcanzado el riesgo de presentar una nueva agranulocitosis aumenta de forma importante.
- Pacientes con epilepsia no controlada u otros cuadros en que el riesgo de presentar convulsiones se vea aumentado.
- Pacientes con enfermedades cardiovasculares o metabólicas descompensadas.
- Pacientes con alteraciones hepáticas moderadas o graves.

Otros efectos adversos asociados al uso de la Clozapina

- Trastornos metabólicos y nutricionales: Cursa alteraciones de la tolerancia a la glucosa con desarrollo de diabetes mellitus.
- Sialorrea
- Trastornos gastrointestinales, Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos, además de cursar con hipomotilidad gastrointestinal, entre estos efectos, la sialorrea puede ser incómoda sin embargo no cursa con ningún tipo de riesgo, esto como resultado de su efecto anticolinérgico.
- Sedación, somnolencia, disminución del umbral convulsivo, y rara vez se presenta discinesias tardías
- Trastornos hepatobiliares, Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante.
- A nivel renal, la nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con clozapina, rara vez se ha reportado este efecto

Poblaciones especiales

Adultos mayores: Debido a la susceptibilidad de esta población a los fármacos, el monitoreo debe ser más cauteloso y riguroso, aunque exista escasa evidencia.

Embarazo: La clozapina no está contraindicada en el embarazo, el fármaco es de categoría B, esto significa que no hay evidencia de daño que justifique el cambio de fármaco o la suspensión en este tipo de población.

Otras poblaciones de manejo cuidadoso son:

- Pacientes portadores del Síndrome de inmunodeficiencia humana, en especial los usuarios de
- terapia antiretroviral (por las interacciones farmacológicas) y aquellos en etapa SIDA.
- Pacientes receptores de trasplantes.
- Pacientes en tratamiento de quimioterapia o con inmunosupresores.
- Pacientes portadores de fallas hepáticas o renales.
- Pacientes portadores de patología cardiovasculares.
- Pacientes portadores de síndrome metabólico.

Interacciones farmacológicas

Debido a las múltiples interacciones de la clozapina con otros fármacos, es recomendable utilizar la clozapina como monoterapia. Aun existiendo evidencia científica del uso concomitante de la clozapina con otros fármacos para la potenciación del mismo.

Antipsicóticos

El uso concomitante de la clozapina con otro antipsicótico, deberá ser evaluado por el especialista tratante, existe evidencia científica que lo respalda, sin embargo los resultados no marcan mucho la diferencia, y en algunos casos el efecto es casi nulo. En el caso de uso concomitante se debe valor la acción receptorial del fármaco que se añadirá, para evitar la potenciación de los efectos adversos. Por ejemplo se sugiere evitar

el uso de antipsicóticos que aumenten el potencial anticolinérgico, como la clorpromazina, quetiapina, antipsicóticos asociados al riesgo de neutropenia como la olanzapina.

Anticonvulsivantes

El uso de carbamazepina está totalmente restringido debido a que el uso con clozapina produce depresión de la médula ósea, debido a su riesgo intrínseco de producir agranulocitosis.

El uso de fenitoina y A. Valproico, puede producir alteración de los niveles plasmáticos de la clozapina y aumentar el riesgo de los efectos adversos hematológicos. Sin embargo es el A. Valproico es el que presenta mejor perfil de seguridad y beneficio al tratar las convulsiones secundarias a clozapina.

El uso con litio para tratar neutropenia secundaria de clozapina, debe monitorearse de cerca debido que no se conoce su mecanismo de acción, ni se tiene claro los niveles de producción de los neutrófilos y la disminución de los mismos, el uso concomitante puede aumentar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

Antidepresivos

Casi todos los antidepresivos, interfieren con la metabolización de la clozapina, se debe tener cuidado en el uso concomitante.

Benzodiacepinas

La benzodiacepinas se debe evitar, en la utilización de la clozapina debido al riesgo de sedación, depresión respiratoria, alteraciones cardíacas, hipotensión y confusión.

Antibióticos

Los antibióticos interfieren con el citocromo P450 de en cargado en el metabolismo de la clozapina, debido a que puede provocar alteraciones en las concentraciones plasmáticas, los b-lactámicos son lo que presentan un perfil más seguro en el uso concomitante. Antibióticos como las quinolonas pueden producir alteraciones en los intervalos QT y los macrolidos alteraciones a nivel plasmático.

Comité de validación

Referencias

- Asmal, L., Flegar, S., Wang, J., & Rummel-Kluge, C. (2013). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev.* England;. Obtenido de <https://reference.medscape.com/medline/abstract/24249315>
- Siskind , D., McCartney , L., & Goldschlager, R. (2016). Clozapine v. antipsicóticos de primera y segunda generación en la esquizofrenia refractaria al tratamiento: revisión sistemática y metanálisis. *Br J Psychiatry.*, 209(5), 385-382. doi:10.1192/bjp.bp.115.1772
- Topiwala , A., & Fazel , S. (2014). The pharmacological management of violence in schizophrenia:. *Expert Review of Neurotherapeutics* , 53-63. doi:<https://doi.org/10.1586/ern.10.180>
- Barber , S., Olotu , U., Corsi , M., & Cipriani , A. (marzo de 2017). *Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia*. Obtenido de Cochrane database Syst Rev.England: https://www.cochrane.org/CD006324/SCHIZ_clozapine-combined-different-antipsychotic-drugs-treatment-resistant-schizophrenia#:~:text=Clozapine%20is%20often%20used%20in%20combination%20with%20other,clinical%20effects%20and%20safety%20of%20various%20clozapine
- Bastiampillai , T., Allison , S., Gupta , A., & Chan , S.-W. (Aug de 2016). Can Australian psychiatrists prescribe clozapine off-label for treatment-refractory bipolar disorder? *The Australian & New Zealand Journal of Psychiatry (ANZJP)*, 810-1. doi: 10.1177/0004867416657413. doi:doi: 10.1177/0004867416657413.
- Beck, K., McCutcheon, R., Bloomfield, M., Gaughran, F., Reis Marques, T., MacCabe, J., . . . Howes, O. (13 de mayo de 2014). *The practical management of refractory schizophrenia—the Maudsley Treatment REview and Assessment Team service approach*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201058/>
- Boydell, J. E. (2014). Aggression in Psychoses. *Advances in Psychiatry*, 132-147. doi:<https://doi.org/10.1155/2014/196281>

- Delia Bishara, D. T. (2014). Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs & Aging*, 31, 11-20. doi:DOI: 10.1007/s40266-013-0144-2
- Freudenreich, O., & McEvoy, J. (s.f.). Guidelines for prescribing Clozapine n schizophrenia [Internet]. Wolters Kluwer; 2015. p. 1–12. Available from: www.uptodate.cl. Obtenido de <https://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia/print#!>
- Frogley, C., Taylor, D., Dickens, G., & Picchioni, M. (s.f.). A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. England; 2012 Oct;15(9):1351–71. Obtenido de <https://academic.oup.com/ijnp/article/15/9/1351/671470>
- Gibson, C., & Berliner, N. (2014). How we evaluate and treat neutropenia in adults. (C. ©. Hematology, Ed.) *American Society of Hematology*. Obtenido de <https://ashpublications.org/blood/article/124/8/1251/33512/How-we-evaluate-and-treat-neutropenia-in-adults>
- Li, X.-B., Tang, Y.-L., Wang, C.-Y., & De Leon, J. (s.f.). Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. Denmark; 2015 May;17(3):235–47. Obtenido de <file:///C:/Users/HP/Desktop/li2014.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile . (2017). Departamento de Salud Mental D. Guías Clínicas AUGÉ. Obtenido de https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_EQZ.pdf
- Nilamadhab, K., Chandavarkar, R., & Barreto, S. (2016). Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 323-329. doi:pISSN 1738-1088 / eISSN 2093-4327
- Samara MT, D. M. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 73(3). Obtenido de <http://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/26839>
- Sherwood, M., Thornton, A., & Honer, W. (2012). Una revisión cuantitativa del perfil y el curso del tiempo del cambio de síntomas en la esquizofrenia tratada con clozapina. *Revista de*

Psicofarmacologia, 26(9), 1175-1184. Obtenido de
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116034/>

Sinclair, D., & Clive E, A. (mayo de 2014). *Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised BMC Psychiatry. England;*. Obtenido de
<https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12888-014-0253-4.pdf>

Stahl, S. (2014). *Prescriber's Guide. Stahl's Essential Psychopharmacology. 5th ed. Cambridge Univer.* Obtenido de
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXmaXNpZXJlbGVtZWxlc2l0ZXxneDo3MjM0MmY5NDlmODllNzJi>

Zahinoor, I., Wessels, A. M., Uchi, H., Wenzie, N., David C, M., Tarek, R., . . . Bies, R. (2012). Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(1), 53-60.
doi:10.1097/JGP.0b013e3182118318

ANEXOS

PROPUESTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Constato que he recibido esta información y que luego de haberme sido explicado estaré en tratamiento bajo un medicamento que requiere de controles estrictos de salud, y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, las que han sido respondidas a mi total satisfacción.

Nombre del paciente	Firma	Cédula
Nombre del Apoderado/Familiar o Representante Legal _____	Firma (si procede) _____	Cédula _____
Nombre del profesional que realiza el proceso	Firma	Cédula

NOTA: El documento debe ser firmado, y se le debe entregar una copia al paciente, así mismo anotar del hecho en la herramienta digital a nivel institucional (EDUS)

TARJETA DE CONTROL DE RETIRO DE CLOZAPINA

FECHA DE ENTREGA FIRMA DE RECIBIDO



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Nombre de UP-Servicio de Farmacia

Tarjeta de retiro de Clozapina

Nombre: _____

Número de Cédula: _____

Teléfono: _____

**No pierda esta tarjeta, retire
puntualmente sus medicamentos**

Horario: De Lunes a Jueves de 8:00 am a 4:00 pm, los Viernes
de 8:00 am a 3:00 pm, Sábados, Domingos y Feriados no se
entregan estos tratamientos.

Teléfonos:

FECHA DE ENTREGA

FIRMA DE RECIBIDO

FECHA DE ENTREGA

FIRMA DE RECIBIDO

ESCALA BREVE DE EVALUCIÓN PSIQUIÁTRICA (B.P.R.S)

	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a	Fecha y Evaluador/a
1. Preocupación somática								
2. Ansiedad psíquica								
3. Aislamiento emocional								
4. Desorganización conceptual (incoherencia)								
5. Autodesprecio y sentimientos de culpa								
6. Tensión. Ansiedad somática								
7. Manierismo y posturas extrañas								
8. Grandeza								
9. Humor depresivo								
10. Hostilidad								
11. Susplicia								
12. Alucinaciones								
13. Enlentecimiento motor								
14. Falta de cooperación								
15. Contenido inusual del pensamiento								
16. Embotamiento, aplanamiento afectivo								
17. Excitación								
18. Desorientación y confusión								
Síntomas negativos (ítems 3, 13, 16, 18):								
Síntomas positivos (ítems 4, 11, 12, 15):								
(No sumar los "9") TOTAL:								

Nombre..... Historia.....

Evaluador/a..... Fecha.....

Escala breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)

	No presente	Muy leve	Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	No evaluado
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7	9
2. Ansiedad psíquica	1	2	3	4	5	6	7	9
3. Aislamiento emocional	1	2	3	4	5	6	7	9
4. Desorganización conceptual (incoherencia)	1	2	3	4	5	6	7	9
5. Autodesprecio y sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7	9
6. Tensión. Ansiedad somática	1	2	3	4	5	6	7	9
7. Manierismo y posturas extrañas	1	2	3	4	5	6	7	9
8. Grandeza	1	2	3	4	5	6	7	9
9. Humor depresivo	1	2	3	4	5	6	7	9
10. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7	9
11. Susplicia	1	2	3	4	5	6	7	9
12. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7	9
13. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7	9
14. Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7	9
15. Contenido inusual del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7	9
16. Embotamiento, aplanamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7	9
17. Excitación	1	2	3	4	5	6	7	9
18. Desorientación y confusión	1	2	3	4	5	6	7	9

Síntomas negativos (ítems 3, 13, 16, 18):

Síntomas positivos (ítems 4, 11, 12, 15):

(No sumar los "9") TOTAL:

FORMULARIO PARA LA VALIDACIÓN

Cuestionario profesional

Puesto: _____ Años de experiencia farmacia: _____

Marque con una X en la casilla que considere como respuesta.

1. ¿La organización para presentar el contenido del documento que se utiliza es?

☐ Adecuada

☐ No adecuada

2. ¿La redacción del documento es?

☐ Clara

☐ Confusa

3. ¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las condiciones de esta área, hospital o clínica?

☐ Sí

☐ No

4. ¿El contenido del protocolo es actualizado?

☐ Actualizado

☐ Anticuado

5. ¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las necesidades de las personas que se atienden?

☐ Sí

☐ No

6. ¿Se cuenta con los recursos materiales que se requieren para aplicar los procedimientos indicados en el documento?
- () Sí
- () No
7. ¿Los aspectos clínicos cubiertos por el protocolo están debidamente descritos?
- () Sí
- () No
8. ¿Los pacientes a quienes se quiere aplicar el protocolo están debidamente descritos?
- () Sí
- () No
9. ¿Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas?
- () Sí
- () No
10. ¿El protocolo que se apoya con herramientas para su aplicación?
- () Sí
- () No
11. ¿El protocolo ofrece una relación de criterios clave para realizar una monitorización de aspecto clínico?
- () Sí
- () No
12. Haga las recomendaciones y comentarios que sean necesarios

13. Recomendaría el protocolo para uso en la práctica Clínica

() Muy Recomendada

() Recomendada (con condiciones o modificaciones)

() No recomendada

() No se sabe

Referencias

- Inchauspe Aróstegui, J. A., & Valverde Izaguirre, M. A. (2018). Creer en la clozapina: fe y evidencias. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 38(33), 239-262. doi:doi: 10.4321/S0211-57352018000100013
- Palma Almanza, M. I., & Lau Baltodano, W. L. (2016). *Reacciones adversas medicamentosas por el uso de clozapina en pacientes psiquiatricos- ambulatorios en Managua 2009-2015*. Tesis Doctoral, Managua.
- The National Institute of Mental Health Information. (2016). *Transforming the understanding*. Obtenido de <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/como-comprender-que-es-la-psicosis/index.shtm>: www.NIMH.com
- Aguilar, A. (2011). IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS EN LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), 129-137. Obtenido de ISSN: 0120-548X. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>
- Álamo, C., Cuenca , E., & López , F. (2016). Avances en Psicofarmacología y perspectivas de futuro. *Departamento de Farmacología*. Obtenido de <https://core.ac.uk/download/pdf/230313766.pdf>
- Álvarez López, E. (2005). Personalidad esquizotípica y marcadores cognitivos. *Correlatos cognitivos en la esquizopatía psicométrica*, Tesis doctoral, universidad de Barcelona . Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/textos/tesis72.pdf>
- Amador, T., & Bosch, E. (2014). Concepto y tratamientos para la esquizofrenia a lo largo de la historia de la Psicología. 1-180.
- Asociación Española de Psiquiatría. (2013). *Protocolos de la asociación de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. Protocolo del tratamiento infanto-Juvenil de la Esquizofrenia , España. Obtenido de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/esquizofrenia.pdf>
- Astua Benavides, Á. (2017). Guía de fuentes de información iberoamericana para la investigación educativa. *Revista iberoamericana de educación superior*,. 2(5), 142-179. Obtenido de <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sc>

- Badilla Quesada, F. (2012). *Propuesta de la caracterización de las necesidades sociodemográficos y psicológicas de los usuarios y usuarias que asisten a la clínica de la clozapina del Hospital Nacional Psiquiátrico clínica de*. Universidad de Costa Rica . Ciudad, Universidad Rodrigo Facio: biblioteca UCR. Obtenido de file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/tesis%20de%20UCR%20Clozapina.pdf
- Becerra, W., & Rojas , L. (2018). *ESQUIZOFRENIA Y CALIDAD DE VIDA EN EL CONTEXTO LABORAL: REVISIÓN*. Tesis Grado, Universidad Cooperativa de Colombia , Programa de Psicología , Bucaramanga, Colombia. Obtenido de file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/2018_esquizofrenia_calidad_vida.pdf
- Bermeo-Méndez, J., Ocaña-Servín, H., & Vásquez-Álvarez, N. &-R. (2015). *Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura*.
- Cerdán Sanchez, L. (2011). *EFFECTOS DE LA OLANZAPINA SOBRE LA PSICOPATOLOGÍA Y EL EEG EN ESQUIZOFRÉNICOS REFRACTARIOS A TRATAMIENTOS*. Tesis Doctoral estudios de posgrado para la especialidad en psiquiatría, Guadalajara, Mexico. Obtenido de file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/esquizo%20RF%20def,%20neurolepticos%20y%20dise%C3%B1o%20de%20escala.pdf
- Cheng, K., & Montero, K. (2019). *Estudio del Manejo Integral de la Esquizofrenia en Costa Rica*. Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en Psiquiatría, UNIVERSIDAD DE COSTA RICA, estudios de posgrado , San José, Costa Rica. Obtenido de file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/TFG%20Estudio%20del%20manejo%20integral%20de%20la%20esquizofrenia%20en%20Costa%20Rica%20-%20Cheng%20y%20Montero.pdf
- Drug Bank. (25 de mayo de 2021). Obtenido de drugbank.com: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00363>
- Elkis, H., & Meltzer, H. (2007). Esquizofrenia refractaria. *Braz J Psiquiatria*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18157433/>

- Espinoza, D., Sosa, C., Espinoza, E., & Sierra, M. (2015). FACTORES ASOCIADOS A LA ESQUIZOFRENIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO MARIO MENDOZA, HONDURAS. *Revista de Facultad de Ciencias Medicas*. Obtenido de <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2015/pdf/RFCMVol12-2-2015-3.pdf>
- Fernández Catalina, P. (2016). *Estudio de la eficacia de una programa de intervención psicosocial en la prevención o reducción de la sobrecarga del cuidador del paciente con trastorno de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense Madrid, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, Madrid, España. Obtenido de <file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/42949485.pdf>
- Food and Drugs Administration. (2016). *U.S Food and Drugs Administration*. Obtenido de La FDA modifica el monitoreo de la neutropenia asociada con clozapina, un medicamento para la esquizofrenia; aprueba el nuevo programa REMS compartido para todos los medicamentos con clozapina: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-modifica-el-monitoreo-de-la-neutropenia-asociada-con-clozapina-un-medicamento-para-la>
- García, M., Apiquian, R., & Fresán, A. (2011). Los antipsicóticos atípicos: Una revisión salud mental. *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*, 24(5), 37-43. Obtenido de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=58252407>
- Giacchero Vedana, K. G., & Inocenti Miasso, A. (2014). El significado del tratamiento farmacológico para la persona con esquizofrenia. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 22(4), 671-683. Obtenido de <https://www.scielo.br/j/rlae/a/rLZ5kCKKVW7Y9FLQKxPN5Xh/?format=pdf&lang=es>
- Herbert Y Meltzer 1, L. A. (2013). Tratamiento con clozapina para el suicidio en la esquizofrenia: Ensayo Internacional de Prevención del Suicidio (InterSePT). *Psiquiatría de Arch Gen*, 60(1), 81-97. doi:10.1001/archpsyc.60.1.82
- Herlyn, S. (octubre de 2016). *Psyciencia.com*. Obtenido de file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/antipsicoticos_2016.pdf

- Juárez , T. (2018). Clozapina vs. Risperidona en el manejo de la agresividad del trastorno de conducta. *Repositorio academico Universidad Autonoma de Nuevo Leon*, 73-101. Obtenido de <http://eprints.uanl.mx/16852/>
- Kate, N., Grover , S., Aggarwal, M., Malhotra , P., & Sachdeva, M. (2013). Clozapine associated thrombocytopenia. *J Pharmacol Pharmacother*, 51-149. doi:10.4103/0976-500X.110913
- Khokhar JY, H. A. (2018). Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol.*, 82, 137-162. doi:doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.009. Epub 2018 Jan 12. PMID;; PMC7197512, PMCID:
- Kohnl, R., Levavll, I., Almeida, J. M., Vicente , B., Andrade, L., Caraveo, J., . . . Saraceno, B. (2015). Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Revista Panamericana de Salud*, 18(4/5), 229-240. Obtenido de <https://www.scielo.org/pdf/rpsp/2005.v18n4-5/229-240/es>
- León, J., Ruan, C.-J., Schoretsanitis, G., & De las Cuevas , C. (2020). A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and ClinicalDrug Reactions, Pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*, 200-214. doi:10.1159/000507638
- López , P., Sanmillán, H., Cainet, A., & Olivares , O. (2015). Algunas consideraciones teóricas relacionadas con el estudio de la esquizofrenia. *Revista informacion cientifica*, 93(5).
- López Muñoz, F. A. (2010). La "Década de Oro" De la Psicofarmacología, (1950-1960): Trascendencia histórica de la introduccion clinica de lo psicofármacos. *Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid*, 1-24. Obtenido de <https://psiquiatria.com/trabajos/539.pdf>
- Malhotra, A. (2001). Farmacogenómica yesquizofrenia: implicaciones clínicas. *The Pharmacogenomics Journal*, 109-114. doi:10.1038/sj.tpj.6500038
- Maric NP, J. M. (Nov; de 2016). Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res.*, 77(7), 357-367. doi:doi: 10.1002/ddr.21337. Epub 2016 Sep 16. PMID:
- Ministerio de Salud. (2012). *Primeros datos oficiales sobre trastornos mentales permitirá incidir en la población y mejorar su salud mental*. Costa Rica inicia la notificación obligatoria de

los intentos de suicidio., San José, Costa Rica. Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2014/694-primeros-datos-oficiales-sobre-trastornos-mentales-permitira-incidir-en-la-poblacion-y-mejorar-su-salud-mental>

Ministerio de Salud y Consumo de España. (2011). *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el trastorno Psicótico Incipiente*. Cataluña, Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. Obtenido de <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCesquizofrenia.pdf>

Miret, S., Fatjó-Vilas, M., Peralta, V., & Fananás, L. (2016). Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación. *Revista de Psiquiatria y salud mental Española*, 9(2), 112-121. Obtenido de [file:///C:/Users/HP/Downloads/S1888989115001925%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/S1888989115001925%20(1).pdf)

Montaño, L., Nieto, T., & Mayorga, N. (2013). ESQUIZOFRENIA Y TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS. *Revista Vanguardia Psicología*, 4(1), 86-107. Obtenido de <file:///C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-EsquizofreniaYTratamientosPsicologicos-4815165.pdf>

Montealegre Valverde, I. (2016). *Abordaje Integral de los primeros episodios psicóticos*. Tesis de Posgrado en Psiquiatría, Universidad de Costa Rica , San José, Costa Rica. Obtenido de <file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/tesis73.pdf>

Nieto, R., & Silva , H. (2018). Prescripción de antipsicóticos atípicos en pacientes hospitalizados de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. *Revista de Psiquiatria Chilena*, 44(1), 16-24. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v46n1/art03.pdf>

Odio, D. (2017). Sobrediagnosticos y medicalización de los trastornos depresivos en el primer nivel de atención. *Ciudad Universitaria Rodrigo Facio*. Costa Rica: Biblioteca Virtual Universidad de Costa Rica. <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/6416/43119.pdf?sequence=1>.

- Ojeda Briones, Y. (2012). *Farmacoepidemiología del uso de clozapina de origen chino, en esquizofrenicos refractarios a otros neurolepticos, atendidos en el subdepartamento de psiquiatria del hospital clinico regional de Valdivia en un periodo del 2003-2007*. Tesis de Grado, para optar al Título de Químico Farmacéutico., Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Obtenido de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2009/fco.39f/doc/fco.39f.pdf>
- Organizacion Mundial de la Salud (OMS). (2018). *Organizacion de la Salud Mundial*. doi:[https://www.who.int/publications/i/item/special-initiative-for-mental-health-\(2019-2023\)](https://www.who.int/publications/i/item/special-initiative-for-mental-health-(2019-2023))
- Ortiz , M. (2013). *Caracterizacion de los rolés en las familias de origen de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia*. tesis de grado, Hospital Psiquiatrico Julio Endara de Quito, Quito. Obtenido de <file:///C:/Users/HP/Desktop/TALLER%20DE%20TESIS/ARTICULOS%20PARA%20LA%20TESIS/esquizofrenia%20pdf.pdf>
- Ribé Buitrón, J. M. (2010). Ribé Buitrón, José Miguel. La trastienda de la psicofarmacología: el influjo biopsicosocial sobre la psicofarmacología en los procesos diagnósticos y terapéuticos de los trastornos depresivos. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 30(3), 447-464. Recuperado el 9 de Mayo de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352010000300007&lng=es&tlng=es.
- Rodríguez, I. V. (2016). Las fuentes de información; Educación y futuro. *revista de investigación aplicada y experiencias educativas*(33), 15-32. doi:ISSN 1576-5199,
- Sikharam, S. (2016). *Prospecto Internacional LEPONEX, Laboratorios Novartis*. departamento de registro farmaceutio. Obtenido de [DRPIS_INS_LEPONEX_50MG_100MG_MARZO2016.pdf](#)
- Solé Arrondo, M. E. (2013). La Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. *Revista Cubana de Psicología*, 19(3), 239-247. Obtenido de <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rcp/v19n3/08.pdf>

- Tamayo Martínez, N. B.-R. (2015). Evaluación y seguimiento hematológico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia. *Revista colombiana de Psiquiatría*, 44(3), 131-136. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v44n3/v44n3a02.pdf>
- Taylor, D., Tiwari, A., Lieberman, J., Potkin, S., Meltzer, H., Caballero, J., . . . Kennedy, J. (2017). Análisis Farmacogenético De Las Variantes Funcionales Del Gen Del Sistema De Glutamato Y La Respuesta Clínica A La Clozapina. *Mol Neuropsiquiatría*, 2(4), 185-197. doi:10.1159/000449224
- Torales, J., & Arce, A. (2017). PRINCIPIOS DE PSICOFARMACOLOGÍA: UNA INTRODUCCIÓN. *Medicina clínica y social*, 1(1), 55-99.
- Torres Bares, C., & Escarbajal Arrieta, M. (2015). Psicofarmacología: Una aproximación histórica. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Universidad de Murcia*, 21(1), 199-212. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/167/16721202.pdf>
- Uruchurtu, E. (2010). *Historia de la Psicofarmacología*. (E. M. Panamericana, Ed.) Recuperado el 12 de Febrero de 2021, de http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351095.pdf: http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351095.pdf
- Vallejo Clavijo, A. C. (2011). ANÁLISIS DE LA MENTE-CEREBRO-CONDUCTA DESDE LA CIENCIA Y LA FILOSOFÍA. *Hallazgos*(5), 87-100. Recuperado el 2 de Mayo de 2021, de <https://www.redalyc.org/pdf/4138/413835164006.pdf>
- Vílchez Salcedo, L. A. (2019). 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*, 80(3), 389-396. Obtenido de <https://dx.doi.org/10.15381/anales.803.1686>
- Volavka, J. (2014). Aggression in Psychoses. *Hindawi Publishing Corporation Advances in Psychiatry*, 1-20. doi:/10.1155/2014/196281
- Zoch, C. E. (2018). Esquizofrenia: Temas en psiquiatría. Capítulo VI. Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm>

ANEXOS

Anexo N° 1. Encuesta a profesionales

Buenas tardes, días, noches. Mi nombre es Byron Alexander Gómez Fonseca y estoy en la investigación “Evaluación del protocolo actual de la clozapina, según la prescripción, despacho y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de Farmacia de la Caja Costarricense del Seguro social.” con tal finalidad le solicito contestar las siguientes respuestas, que son confidenciales:

1. ¿Perfil profesional en ciencias de salud que desempeña?

() Médico(a)

() Farmacéutico(a)

() Psiquiatra

2. ¿Cuánto tiempo llevaba laborando en este puesto de trabajo?

() Menos de un año

() Dos años o mas

() Más de ocho años

() Otros (indique) _____

3. ¿Ha trabajado a nivel institucional, con el medicamento clozapina, ya sea en la prescripción o despacho?

() Nada

() Muy Poco

() Poco

() Mucho

4. ¿Conoce usted el protocolo de la clozapina?

() Sí

() No

Si su respuesta es (No) favor de finalizar el formulario

5. ¿Cuenta el protocolo actual de la Clozapina con la estructura según el manual de guías y protocolos de CCSS?

() Nada

() Muy Poco

() Poco

() Mucho

6. ¿El protocolo actual de la Clozapina tiene todas las características necesarias según el manual de guías y protocolos de CCSS?

() Nada

() Muy Poco

() Poco

() Mucho

7. ¿Se ajusta el protocolo vigente de la Clozapina a la situación actual de Costa Rica?

() Sí

() No

8. ¿Según su percepción qué tanto aborda la nueva evidencia científica el protocolo?

☐ Nada

☐ Muy Poco

☐ Poco

☐ Mucho

9. ¿Cree usted que es necesario la actualización del protocolo de la Clozapina?

☐ Nada

☐ Muy Poco

☐ Poco

☐ Mucho

10. ¿Les parecería útil un nuevo protocolo, actualizado según las nuevas evidencias de monitoreo, prescripción, despacho y nuevos usos de la clozapina?

☐ Nada

☐ Muy Poco

☐ Poco

☐ Mucho

Anexo N° 2. Cuestionario para Validación

Buenas tardes, días, noches. Mi nombre es Byron Alexander Gómez Fonseca y estoy en la investigación “Evaluación del protocolo actual de la clozapina, según la prescripción, despacho y nuevos usos para la actualización e implementación en los servicios de Farmacia de la Caja Costarricense del Seguro social.” con tal finalidad le solicito contestar las siguientes respuestas, que son confidenciales:

Cuestionario profesional

Puesto: _____ Años de experiencia farmacia: _____

Marque con una X en la casilla que considere como respuesta.

1. ¿La organización para presentar el contenido del documento que se utiliza es?

☐ Adecuada

☐ No adecuada

2. ¿La redacción del documento es?

☐ Clara

☐ Confusa

3. ¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las condiciones de esta área, hospital o clínica?

☐ Sí

☐ No

4. ¿El contenido del protocolo es actualizado?

☐ Actualizado

☐ Anticuado

5. ¿Los procedimientos que propone el documento son aplicables a las necesidades de las personas que se atienden?
- () Sí
- () No
6. ¿Se cuenta con los recursos materiales que se requieren para aplicar los procedimientos indicados en el documento?
- () Sí
- () No
7. ¿Los aspectos clínicos cubiertos por el protocolo están debidamente descritos?
- () Sí
- () No
8. ¿Los pacientes a quienes se quiere aplicar el protocolo están debidamente descritos?
- () Sí
- () No
9. ¿Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas?
- () Sí
- () No
10. ¿El protocolo se apoya con herramientas para su aplicación?
- () Sí
- () No
11. ¿El protocolo ofrece una relación de criterios clave para realizar una monitorización de aspecto clínico?
- () Sí

() No

12. Haga las recomendaciones y comentarios que sean necesarios

13. Recomendaría el protocolo para uso en la práctica Clínica

() Muy Recomendada

() Recomendada (con condiciones o modificaciones)

() No recomendada

() No se sabe

Anexo N° 3. Consentimiento Informado

Constato que he recibido esta información y que luego de haberme sido explicado estaré en tratamiento bajo un medicamento que requiere de controles estrictos de salud, y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, las que han sido respondidas a mi total satisfacción.

Nombre del paciente	Firma	Cédula
Nombre del Apoderado/Familiar o Representante Legal	Firma (si procede)	Cédula
Nombre del profesional que realiza el proceso	Firma	Cédula
NOTA: El documento debe ser firmado, y se le debe entregar una copia al paciente, así mismo anotar del hecho en la herramienta digital a nivel institucional (EDUS)		

Anexo N° 4. Tarjeta de retiro de Clozapina

FECHA DE ENTREGA 	FIRMA DE RECIBIDO 	 CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Nombre de UP-Servicio de Farmacia <i>Tarjeta de retiro de Clozapina</i> Nombre: Número de Cédula: Teléfono: No pierda esta tarjeta, retire puntualmente sus medicamentos Horario: De Lunes a Jueves de 8:00 am a 4:00 pm, los Viernes de 8:00 am a 3:00 pm, Sábados, Domingos y Feriados no se entregan estos tratamientos. Teléfonos:
--	---	--

FECHA DE ENTREGA 	FIRMA DE RECIBIDO 	FECHA DE ENTREGA 	FIRMA DE RECIBIDO
--	---	--	---

Solicitud para la actualización de una Guía de Atención o Protocolos.

Fecha:

-Unidad solicitante:

-Responsables de la propuesta:

- Nombre
- Profesión
- Lugar de trabajo

-Problema o situación de salud a la que responde la Guía:

-Justificación para realizar la actualización.

-Tiempo de elaboración estimado.