

PM333

v4

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
UNIDAD DE PSIQUIATRÍA

**FRECUENCIA DE DISFUNCION CARDIACA: MIOCARDITIS DURANTE EL USO  
DE LA CLOZAPINA Y OTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ESTUDIO  
PROSPECTIVO, ANALÍTICO DE COMPARACION ENTRE GRUPOS, ESTADO  
MÉRIDA-VENEZUELA 2012-2013.**

DONACION

SERBIULA  
Tullo Febres Cordero

AUTOR: LENNY GABRIELA VELA MÉNDEZ.

TUTOR: ANA SERRANO

COTUTOR: IGNACIO SANDIA

ASESOR METODOLOGICO: TRINO BAPTISTA

MÉRIDA, 2013.

**FRECUENCIA DE DISFUNCION CARDIACA: MIOCARDITIS DURANTE EL USO DE LA CLOZAPINA Y OTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ESTUDIO PROSPECTIVO, ANALÍTICO DE COMPARACION ENTRE GRUPOS, ESTADO MÉRIDA-VENEZUELA 2012-2013.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO LENNY GABRIELA VELA MÉNDEZ, CI: N0 16656863, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA.**

**Autor:** Lenny Gabriela Vela Méndez, Residente de postgrado, Unidad de Psiquiatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Tutor:** Ana Edelmira Serrano, Médico Psiquiatra. Adjunto del Servicio de Psiquiatría, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Co-Tutor:** Ignacio Sandía Saldivia, Médico Psiquiatra, Profesor Agregado del Departamento de Medicina de la Universidad de Los Andes, Doctor en Ciencias Médicas en La Universidad de los Andes Departamento de Medicina Mérida, Venezuela.

**Asesor Metodológico:** Trino Josué Baptista Troconis Psiquiatra, Doctor en Ciencias Médicas en La Universidad de los Andes Departamento de Fisiología Mérida, Venezuela.

**Colaborador:** Christian Castillo, Residente III, Unidad de Cardiología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios todo poderoso por ayudarme y guiarme siempre.

A mis Padres que tanto se han preocupado por mí, me han brindado su apoyo incondicional, Dios debe permitirme recompensarlos con lo más hermoso de mi vida.

A Sandy por el ánimo infundido, la paciencia, el cariño y el apoyo en todo momento; la confianza depositada en mí incentivó el desarrollo de este proyecto. De corazón mil gracias, Dios te bendiga.

A Bella por su amistad, compañerismo y comprensión; fue una grata experiencia haber compartido estos tres años, sola hubiera resultado más difícil.

A mi prima Claudia por estar siempre presente con su ayuda y su afecto.

A mis queridos abuelos y tíos Zulema, María, Franki, Angel, y Giovanni Gracias por orar por mí.

Un agradecimiento muy especial a las Tías Vela, al Tío Elio y al tío Mario Torres, por el apoyo afectivo y económico que requirió este estudio.

Al Dr. Ignacio Sandia por su amable colaboración, paciencia y guiarme en la culminación de este proyecto.

A la Dra. Yelitza Añez mi Psicoterapeuta por su afecto y ser parte de mi crecimiento personal.

Al Dr. Christian Castillo por su colaboración en el análisis de los electrocardiogramas.

Al Dr. Trino Baptista por sus sugerencias como asesor metodológico de esta investigación.

A los pacientes que participaron en el estudio, razón de nuestra disciplina.

A todas aquellas personas especiales a las que agradezco su amistad, ánimo y compañía, en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo otras están en mis recuerdos y en mi corazón

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE TABLAS.....	iii
INDICE DE GRÁFICOS.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
<b>CAPÍTULO I:</b>	
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
Formulación y Determinación del problema de estudio.....	1
Justificación.....	2
Marco conceptual.....	2
Marco de antecedentes.....	6
Objetivos.....	9
Objetivo General.....	9
Objetivos específicos.....	9

## **CAPÍTULO II:**

### **METODOLOGÍA.....11**

Tipo y diseño de investigación.....11

Población y muestra.....11

Sistema de variables.....11

Materiales y Métodos.....12

Procedimiento.....12

## **CAPÍTULO III:**

**RESULTADOS.....14**

## **CAPÍTULO IV:**

**DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....19**

## **CAPÍTULO V:**

**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....24**

Conclusiones.....25

Recomendaciones.....26

**BIBLIOGRAFÍA.....27**

## INDICE DE TABLAS

Tabla1: Muestra la distribución de la población según el sexo.....	15
Tabla2 Síntomas clínicos relacionados con miocarditis .....	16
Tabla 3: Distribución de la población según el antipsicótico recibido .....	16
Tabla 4: Distribución de las dosis del Aps atípico que recibieron los sujetos .....	17
Tabla 5: Frecuencia de miocarditis en pacientes tratados con el antipsicótico atípico clozapina en comparación con otros antipsicóticos atípicos.....	19



## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico1: Distribución por edad de la población.....	14
Gráfico 2: Porcentaje de los diagnósticos de los pacientes evaluados.....	15
Gráfico 3: Comparación entre los grupos que usaron tratamiento con clozapina y el grupo que recibió otros antipsicóticos con respecto al sexo .....	18

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESUMEN

**Introducción.** Los antipsicóticos (APs) son una herramienta fundamental en psiquiatría y la neurología, pero inducen numerosos efectos colaterales. La clozapina, un AP atípico altamente efectivo en la esquizofrenia refractaria, se asocia con la aparición de miocarditis, la cual puede presentarse aproximadamente durante las primeras 4 semanas de tratamiento. En el presente estudio cuantificamos la incidencia de miocarditis durante el tratamiento temprano con clozapina en comparación con otros APs atípicos. **Metodología:** Se realizó un estudio de cohortes abierto, en una población de 60 pacientes tratados en el IAHULA o en la Clínica Mérida (30 con clozapina [6,25-400 mg/día] y 30 con otros APs) los cuales no habían recibido tratamiento AP previo o tenían al menos 3 meses sin recibirlo. Los sujetos del IAHULA fueron evaluados en los dos primeros días de tratamiento y a los 21 días del mismo. Se exploraron síntomas sugestivos de miocarditis, se realizó examen físico, electrocardiograma, RX de tórax, niveles séricos de troponina I, creatinkinasa (CK) y creatinofosforokinasa. (CKMB). En la Clínica Mérida sólo se realizó una evaluación entre 6 y 30 días de tratamiento que incluyó interrogatorio, examen físico, troponina I y EKG. **Resultados:** La edad promedio de los sujetos de estudio fue de 43 años con predominio del sexo femenino. La distribución diagnóstica fue: trastornos del humor 35,6%, trastornos de ansiedad 13,6%, esquizofrenia 10,2%, otros diagnósticos: 40,6%. No se detectaron casos de miocarditis en ningún grupo de tratamiento. **Discusión.** Dosis bajas-moderadas de clozapina al inicio del tratamiento se asocian con un riesgo mínimo de miocarditis.

**Palabras claves:** Miocarditis, Antipsicótico, Clozapina.

## ABSTRACT

**Introduction.** The antipsychotic drugs (APs) are key agents in psychiatry and neurology but tend to induce several side effects. The atypical AP clozapine is highly effective in refractory schizophrenia but is associated with the development of myocarditis, usually in the first four weeks of treatment. In this study we measured the incidence of myocarditis during the early treatment with clozapine or other atypical APs. **Methods:** This was an open label cohort study in 60 patients treated at the IAHULA or in the "Clínica Mérida" (30 with clozapine [6.25-400 mg/day] and 30 with other APs) who had not previously received APs or were drug-free for at least three months. At the IAHULA, subjects were evaluated within the first two days of treatment and at day 21. We explored symptoms of myocarditis, conducted physical examination, EKG, chest radiography, and serum levels of troponin I, creatin kinase (CK) and specific creatin kinase (CK-MB). At the "Clínica Mérida" we only conducted one evaluation within days 6-30 of treatment, consisting of symptoms evaluation, physical examination, EKG and troponin I. **Results:** Most subjects were females with. Age average was 43 yrs. Diagnosis distribution was: mood disorders 35.6%, anxiety disorders 13.6%, schizophrenia 10.2%, other disorders. No case of myocarditis was detected in any treatment group. **Discussion.** Low to moderate doses of clozapine early on treatment are associated with a minimal risk of myocarditis.

**Key words:** Myocarditis, antipsychotic drugs, clozapine

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### ***Formulación y Determinación del problema de estudio:***

Los fármacos antipsicóticos (APs) constituyen una herramienta esencial en el arsenal terapéutico de la psiquiatría y la neurología, debido a su efectividad ampliamente demostrada en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, en la demencia, ansiedad severa, movimientos anormales entre otros, sin embargo presentan elevada frecuencia de efectos colaterales. Los APs típicos o de primera generación, se asocian con la inducción de efectos neurológicos tales como: acatisia, parkinsonismo y la disquinesia tardía [1].

Los APs de segunda generación inducen menos fenómenos motores, pero algunos de ellos como la olanzapina, clozapina, quetiapina y risperidona tienden a favorecer la ganancia de peso, dislipidemia e hiperglicemia; la sumatoria de estos efectos colaterales hace que el uso de los Aps atípicos requiera una atención especial por parte de los profesionales de la salud mental [2].

Numerosos reportes de casos sugieren que la clozapina se asocia con el desarrollo de miocarditis que se presenta aproximadamente en el 80% de los casos durante las primeras 4 semanas de tratamiento y se estima que hasta el 90% puede ocurrir dentro de las primeras 8 semanas lo cual podría ser subestimado, ya que en la forma no fulminante la alteración puede presentarse de

manera temporal y los síntomas observados pueden ser relacionados con los efectos de titulación del medicamento [3].

Este fenómeno no ha sido estudiado en Venezuela por lo que este trabajo propone iniciar una línea de investigación que evalúe la frecuencia de miocarditis durante el uso de la clozapina y otros antipsicóticos atípicos para asistir a las poblaciones psiquiátricas y neurológicas tratadas con estas moléculas.

### ***Justificación***

La miocarditis inducida por fármacos es una inflamación focal o difusa aguda del miocardio que puede ocasionar arritmias e insuficiencia cardiaca aguda y crónica, en vista que los antipsicóticos atípicos en especial la clozapina; pueden producir este importante cuadro clínico, con esta investigación se persigue identificar el riesgo al que está expuesta la población venezolana que recibe dichos fármacos, para crear estrategias de prevención y seguimiento de esta población.

### ***Marco Conceptual:***

- **Antipsicóticos (Aps) o Neurolépticos:**

Constituyen un grupo de fármacos químicamente heterogéneos utilizados desde la década de 1950, denominados inicialmente como Neurolépticos debido a los efectos neurológicos producidos como quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva que producen tanto en animales de experimentación como en

el hombre. Sin embargo, dado que su efecto clínico fundamental es el antipsicótico, que en dosis terapéuticas no se producen los efectos colaterales antes mencionados y sobre todo debido a la aparición de nuevos fármacos de este grupo pero sin efectos neurológicos, la denominación más recomendable es la de antipsicótico. Los antipsicóticos se clasificaron durante muchos años en antipsicóticos clásicos, convencionales o típicos frente a los nuevos antipsicóticos o atípicos, finalmente ya en el siglo XXI dada la dificultad para fijar unos criterios universalmente aceptados de atipicidad, la clasificación de los antipsicóticos ha cambiado y ahora se propone distinguir los antipsicóticos de primera generación de los de segunda generación [5].

- **Antipsicóticos típicos o de primera generación:**

Es un grupo de psicofármacos con efecto antipsicótico que tienen un mecanismo de acción similar, su acción farmacológica se debe a el antagonismo a nivel central dopaminérgico, serotoninérgico, histaminérgico, adrenérgico y colinérgico; sus efectos neuroendocrinos se deben al aumento de la secreción y liberación de prolactina, reducen la secreción de FSH, LH y GH; a nivel periférico producen receptores dopaminérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos. Entre sus efectos adversos más frecuentes son la inhibición de la atención y la vigilia, disminución del umbral convulsivo, trastornos motores, hiperprolactinemia, hipotensión postural [5].

- **Antipsicóticos atípicos o de segunda generación:**

Es un grupo de psicofármacos que se empiezan a conocer en 1970 con la introducción de la clozapina; se caracterizan por ser antagonistas dopaminérgicos y serotoninérgicos y agonistas parciales del receptor de dopamina por lo que son capaces de estabilizar más que de bloquear las vías neuronales dopaminérgicas, por lo que su efecto antipsicótico es eficaz tanto en los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia sin producir catalepsia en la locomoción ni efectos extrapiramidales; mejorando así la actividad social y funcionalidad de los pacientes. Sin embargo presentan diferentes efectos colaterales con respecto a los antipsicóticos de primera generación como son el síndrome metabólico: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia, con el riesgo de mortalidad cardiovascular que es superior al de la población general [5].

- **Clozapina:**

Es un fármaco que pertenece al grupo químico de las dibenzodiazepinas, sintetizado por Wander Laboratorios (Suiza) en 1958, pero fue a partir de 1990 cuando fue reintroducido en la mayoría de los países, una vez que se organizaron pautas para la prevención de la neutropenia.

La clozapina es el prototipo de un psicofármaco antagonista de amplio espectro, su perfil de interacción con los receptores de los neurotransmisores es muy distinto al de otros antipsicóticos, porque presenta afinidad baja por receptores dopaminérgicos (D2) en el estriado, y en los ganglios basales y mayor afinidad en

los receptores dopaminérgicos de la corteza y amígdala. Lo que explica su gran eficacia para aliviar los síntomas de la esquizofrenia sin ocasionar efectos extrapiramidales. También posee una actividad significativa por los receptores de serotonina (5HT), muscarínicos A1, A2, y también tiene efectos sobre los sistemas gabaérgicos y glutamatérgicos. El efecto colateral de mayor letalidad de la clozapina es la neutropenia, el cual puede desarrollarse aproximadamente en el 0,7% de los pacientes, si no se toman las medidas adecuadas, la mortalidad puede acercarse al 50%. Otros efectos colaterales de menor severidad incluyen hipotensión postural, taquicardia, sedación, convulsiones, ganancia de peso, psicosis severa luego de su suspensión e hipertrigliceridemia [6]

- **Miocarditis**

Es un proceso inflamatorio que produce daño a la célula miocárdica, puede deberse a un proceso infeccioso que es su causa más frecuente, a reacciones de hipersensibilidad y al efecto de agentes químicos y físicos, como las radiaciones y los fármacos. La miocarditis puede ser aguda o crónica, y sus manifestaciones clínicas van desde el estado asintomático hasta la insuficiencia cardiaca congestiva fulminante. En la mayoría de los casos, la miocarditis se diagnostica solo por alteraciones en el EKG, tales como trastornos transitorios del segmento ST y la onda T, pero pueden ocurrir arritmias mortales, se acompaña a menudo de pericarditis aguda, sobre todo cuando la causa es un virus Coxsackie B o un echovirus. Generalmente se debe a un proceso infeccioso, pero también puede ocurrir en el contexto de reacciones de hipersensibilidad como en la fiebre



reumática aguda, y por el efecto de agentes químicos y físicos que incluyen las radiaciones y los fármacos. Si bien casi cualquier agente infeccioso es capaz de producir miocarditis, el cuadro con importancia clínica en los Estados Unidos se debe casi siempre a virus, tales como el Coxsackie B, Coxsackie A, poliomielitis, influenza, adenovirus, echovirus, rubéola y sarampión. [6]

- **Miocardopatías**

Son enfermedades que afectan primordialmente al miocardio y no son consecuencia de hipertensión, valvulopatías congénitas o adquiridas, enfermedad coronaria o anomalías pericárdicas.

Las miocardopatías pueden dividirse según sus causas en dos categorías fundamentales: Una forma primaria, que consiste en una enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida y una forma secundaria, que es la enfermedad miocárdica de forma conocida o asociada a enfermedades de otros órganos o sistemas. Sin embargo, en muchos casos no es posible llegar a un diagnóstico causal específico y por lo tanto las miocardopatías sólo se clasifican en algunos de los tres tipos (dilatada, restrictiva, hipertrófica) basados en las diferencias de su fisiopatología y cuadro clínico. [8]

***Marco de antecedentes:***

En 1980 Vesterby reportó el primer caso de miocarditis asociado al uso de clozapina, se trató de un joven de 22 años que murió luego de una sobredosis accidental del antipsicótico [7].

En 1999 Kilian Y Cols estudiaron 8000 casos de pacientes tratados con clozapina que acudieron voluntariamente al registro de vigilancia obligatoria en Australia desde 1993 hasta 1999; encontrando como resultado que 23 de los casos (0,3%), 20 hombres, 3 mujeres, en edad promedio de 36 años, padecieron cardiotoxicidad, 15 casos de miocarditis (65%) y 8 casos de cardiomiopatía (35%), seis meses posterior a iniciar tratamiento con clozapina. Concluyendo la asociación de clozapina con toxicidad cardiaca en adultos jóvenes con esquizofrenia. [3]

En el 2007 Haas y Cols. Realizaron un estudio de revisión retrospectivo de los casos reportados voluntariamente en el registro de vigilancia obligatoria en Australia con sospecha de miocarditis asociado a clozapina desde enero de 1993 hasta diciembre de 2003 inclusive. Aquí se reportaron 116 casos sospechosos de miocarditis en 10 años, los cuales eran pacientes en edad promedio de 30 años con dosis comprendidas entre 100 a 450 mg, estos fueron realizados entre los 16 primeros días de tratamiento hasta 6 meses después. De los casos reportados 80,2% desarrollaron miocarditis, de los cuales 51, 8% se recuperaron del cuadro, 10,3% fallecieron y 38% restante se desconoce su evolución. Este estudio concluye que la miocarditis asociada a clozapina es infrecuente, sin embargo algunos casos pueden llegar a ser fatales, por lo que sugieren llegar a realizar estudios de casos y controles en investigaciones futuras. [9]

En el 2008 Hill y Harrison-Woolrych estudiaron una serie de casos de clozapina asociada a miocarditis reportados en el programa de monitorización de medicina intensiva de Nueva Zelanda. Encontrando 25 casos positivos, 84% de

los cuales eran de sexo masculino en edad promedio de 35,5 años con dosis comprendidas entre 12,5 mg a 500mg de clozapina, un 80% la desarrollaron un mes después de iniciar el tratamiento y el resto hasta un año después, dos de ellos murieron. Concluyendo que sus resultados son similares a los estudios realizados en Australia; que la cardiopatía se desarrolla con mayor frecuencia uno a dos meses después de haber iniciado el tratamiento, pero puede aparecer en cualquier momento y a dosis bajas [10].

En el 2010, Ronaldson y Cols realizaron un análisis de los casos de las miocarditis asociadas a clozapina reportadas en el comité australiano de reacciones medicamentosas adversas y se comparó con una revisión de historias clínicas de pacientes tratados con clozapina, desde enero 1993 hasta septiembre del 2008. Se utilizaron 38 de los 59 casos reportados pues eran los que cumplían con los criterios de inclusión, 3 de los cuales fallecieron y se confirmó el diagnóstico con el estudio histológico del tejido cardiaco. Los 35 pacientes restantes, cursaban con taquicardia persistente y aumento de la troponina; el 66% cursó con eosinofilia entre 0-7 días después del pico máximo de troponina, en el 79% de los casos se encontró la proteína-C reactiva elevada (mayor a 100 mg/L) cuando la troponina aún era normal. En el grupo de comparación ninguno cumplió con los criterios de inclusión de la investigación. Los autores concluyen que no son de utilidad los valores de eosinofilos, mientras que la proteína-C reactiva puede ser un indicador temprano de miocarditis asociada a clozapina, por lo que debe monitorearse en las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento [11].

En el 2013, Murch y Cols, realizaron un estudio retrospectivo longitudinal con 159 pacientes que iniciaron clozapina entre enero del 2002 y julio del 2009, a través de la monitorización con ecocardiograma cada cuatro meses. Reportando 9 pacientes con función ventricular anormal. Al inicio del estudio se identificaron 3 pacientes con función ventricular anormal. Al inicio del estudio se identificaron 3 pacientes con miocarditis todos en el primer mes del tratamiento, solo se confirmó un caso de cardiomiopatía. El costo de los exámenes en el primer año fue de 209.356\$ por cada caso miocardiopatía detectado. Concluyendo que la prevalencia de disfunción cardíaca en pacientes que inician tratamiento con clozapina es alta y que la ecocardiografía de rutina no es útil en la detección de miocarditis por su baja frecuencia de presentación y su elevado costo [12].

### ***Hipótesis***

En esta investigación no se formuló una hipótesis acerca de la frecuencia esperada de miocarditis, por ser un estudio exploratorio.

### ***Objetivo general***

Determinar la cardiotoxicidad del fármaco antipsicótico (AP) atípico clozapina en comparación con otros APs. Atípicos.

### ***Objetivos específicos:***

- Identificar la edad y sexo de todos los participantes.
- Enumerar los principales diagnósticos establecidos para los sujetos del estudio.

- Identificar la población de objeto del estudio según el antipsicótico utilizado.
- Especificar la dosis de antipsicótico atípico que recibieron los pacientes con el reciente diagnóstico.
- Determinar la presencia de síntomas clínicos relacionados con miocarditis en el grupo de estudio.
- Comparar los resultados obtenidos de la exploración cardiovascular del grupo que recibió clozapina en comparación con otros antipsicóticos atípicos.
- Determinar la distribución de los diagnósticos psiquiátricos del grupo que recibió tratamiento con clozapina en comparación con el grupo de otros antipsicóticos atípicos.
- Establecer la frecuencia de miocarditis en pacientes tratados con el antipsicótico atípico clozapina en comparación con otros antipsicóticos atípicos.

## **CAPITULO II**

### **METODOLOGIA**

#### ***Tipo y Diseño de la Investigación:***

Se realizó un estudio de cohortes.

#### ***Población y Muestra:***

Se evaluaron 60 pacientes controlados en la Consulta Externa de la Unidad de Psiquiatría del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y en la consulta psiquiátrica en la Clínica Mérida a partir de Enero del 2013 hasta Agosto del 2013.

Se seleccionaron sujetos con diagnóstico psiquiátrico que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

1. Participación voluntaria en el estudio y firma de consentimiento informado.
2. No haber recibido fármacos antipsicóticos.
3. No estar en tratamiento antineoplásico.

#### ***Sistema de Variables:***

##### ***Variable objeto de estudio:***

Presencia o ausencia del diagnóstico de miocarditis (Variable categórica nominal)

##### ***Variables Explicativas:***

Administración de clozapina u otro APs. Atípico (variable categórica nominal).

Dosis de clozapina u otro Aps. Atípico (variable cuantitativa de razón).

Edad (variable cuantitativa de razón).

Sexo (variable categórica nominal).

***Materiales y Métodos:***

Se utilizó una ficha que contenía los siguientes datos: nombres y apellidos del paciente, edad, sexo, grupo étnico al cual pertenece, procedencia, antecedentes familiares y psiquiátricos personales, diagnóstico psiquiátrico, tratamiento recibido, presencia de síntomas sugestivos de miocarditis como fiebre, disnea, dolor precordial, fatiga, reporte de análisis del electrocardiograma y de creatinquinasa (CK), creatinofokinasa (CKMB), Troponina I y si fue referido o no a cardiología.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

***Procedimiento***

- 1) El paciente, o su representante legal fueron contactados para participar en el estudio. De aceptar se les solicitó llenar y firmar un consentimiento informado (anexo 2).
- 2) En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes se realizó un protocolo diferente al de la Clínica Mérida dado que en el primer centro se llevaron a cabo dos evaluaciones paraclínicas y en el centro privado una sola.

3) La primera evaluación en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes se realizó durante la primera o segunda semana de tratamiento y la segunda evaluación ocurrió sistemáticamente al día 21 de tratamiento

4) Las evaluaciones consistieron en:

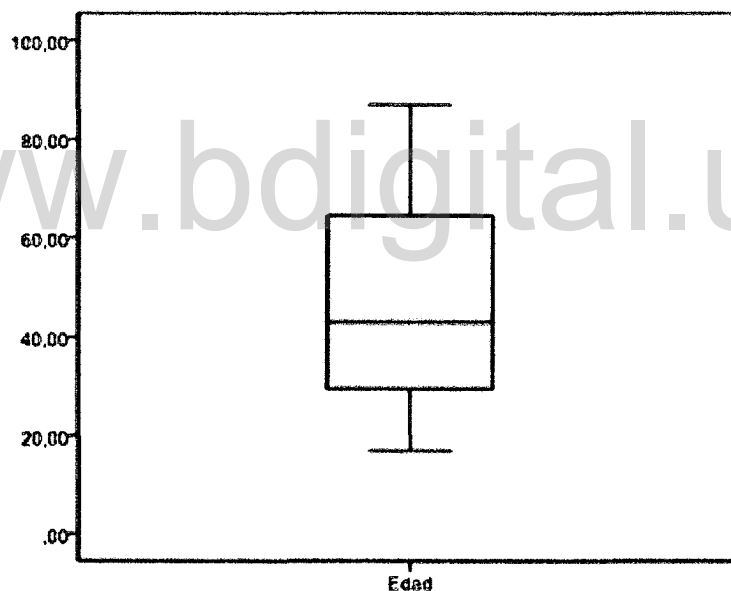
- Preguntar sobre la presencia de síntomas sugestivos de miocarditis: fiebre, dolor precordial, disnea, fatiga.
- Examen físico: presión arterial, pulso, auscultación cardíaca, electrocardiograma que fue interpretado por un cardiólogo tanto en el IAHULA como en la clínica Mérida y niveles séricos de troponina I, creatinquinasa (CK) y creatinofokinasa (CKMB).
- En los pacientes atendidos en el IAHULA se realizó CK, CKMB y troponina I, en la clínica Mérida solo se realizó troponina I.
- Radiografía de tórax.



## CAPITULO III

### RESULTADOS

En el gráfico 1 se expone la distribución por edad de la población; la mínima observada fue de 17 años y la máxima de 87 años, la mediana se encuentra en 43 años, lo que indica que el 50% de los pacientes poseen edades por debajo de esta edad y el otro 50% poseen edades superiores.



**Gráfico 1: Distribución por edad representada en forma de caja y bigote**

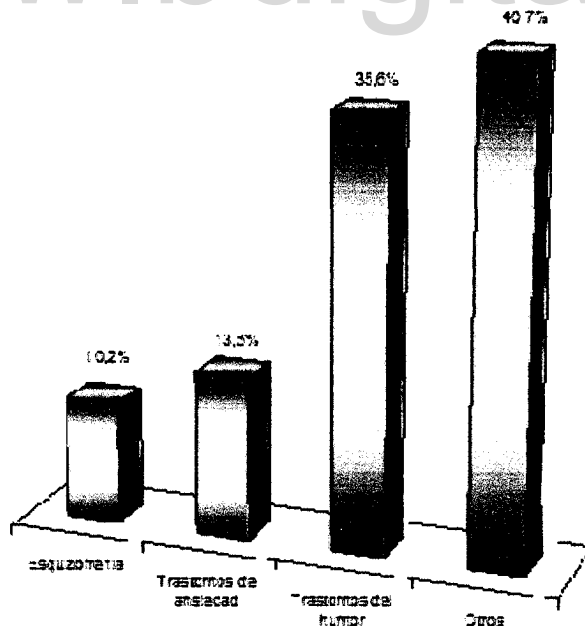
En la tabla 1, se muestra la distribución de la población según el sexo.

**Tabla 1: Clasificación por sexo de la población**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	21	35,0
Femenino	39	65,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

Se enumeraron en porcentaje los principales diagnósticos con los que cursaban los sujetos evaluados y están representados en el grafico número 2.

www.bdigital.ula.ve



**Gráfico 2: Porcentaje de los diagnósticos de los pacientes evaluados**

Se determinó la presencia de síntomas clínicos relacionados con miocarditis y se presentan en la tabla 2.

**Tabla 2: Presencia de síntomas clínicos: fatiga disnea y taquicardia en la población de estudio**

<b>Síntomas Clínicos:</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Taquicardia, fatiga, disnea.</b>		
Negativo	53	88,3
Positivo	7	11,6
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

Se identificó la distribución de la población según el antipsicótico recibido en la tabla número 3.

**Tabla 3: Distribución de la población según el tratamiento recibido**

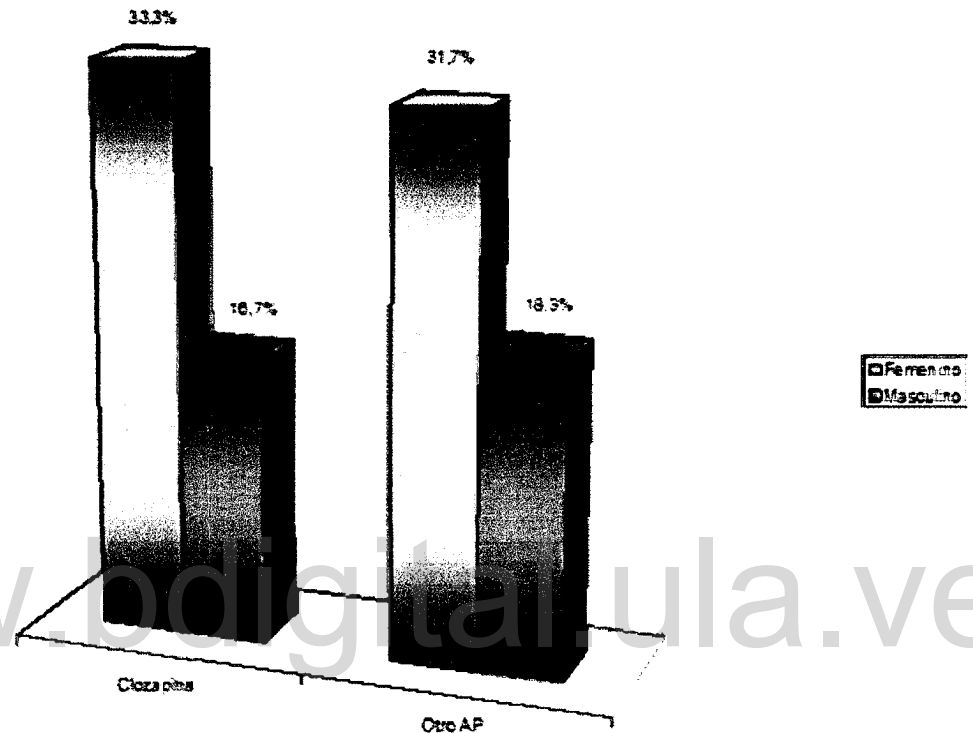
<b>Tratamiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Olanzapina	11	18,3
Quetiapina	18	30,0
Risperidona	1	1,7
Clozapina	30	50,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

Se especificó la distribución de las dosis del Aps atípico que recibieron los sujetos y se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4: Distribución de las dosis de Antipsicótico Atípico Recibida**

<b>Tratamiento</b>			<b>Dosis</b>
Olanzapina	<b>N</b>	11	
	<b>Media</b>		9,5455
	<b>Mediana</b>		10,0000
	<b>Mínimo</b>		5,00
	<b>Máximo</b>		10,00
	<b>Desv. típ.</b>		1,50756
Quetiapina	<b>N</b>	18	
	<b>Media</b>		138,8889
	<b>Mediana</b>		50,0000
	<b>Mínimo</b>		50,00
	<b>Máximo</b>		400,00
	<b>Desv. típ.</b>		117,01628
Risperidona	<b>N</b>	1	
	<b>Valor</b>		2,0000
Clozapina	<b>N</b>	30	
	<b>Media</b>		33,8920
	<b>Mediana</b>		12,5000
	<b>Mínimo</b>		6,25
	<b>Máximo</b>		400,00
	<b>Desv. típ.</b>		71,72145

Se compararon los grupos de tratamiento con respecto al sexo y se presentan los resultados en el grafico número 3, donde se puede apreciar que no existió diferencias significativas entre ambos grupos (  $\chi^2(1) = 0,1, p = 0,8$ ).



**Grafico 3: Comparación entre los grupos que usaron tratamiento con clozapina y el grupo que recibió otros antipsicóticos con respecto al sexo**

En cuanto a los resultados obtenidos de la exploración cardiovascular (EKG, radiografía de tórax, CK, CK-MB y troponina I) del grupo que recibió clozapina en comparación con otros antipsicóticos atípicos no se detectó ningún sujeto que cumpliera con los criterios para miocarditis, lo cual se muestra en la tabla 5.

**Tabla5: Frecuencia de miocarditis en pacientes tratados con el antipsicótico atípico clozapina en comparación con otros antipsicóticos atípicos**

<b>Grupo clozapina</b>											
<b>Número y porcentaje de sujetos positivos</b>											
<b>EKG (1)</b>	<b>EKG (2)</b>	<b>TP (1)</b>	<b>TP (2)</b>	<b>CK (1)</b>	<b>CK (2)</b>	<b>CKMB (1)</b>	<b>CKMB (2)</b>	<b>RX (1)</b>	<b>(RX 2)</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Miocarditis</b>
-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Grupo de otros antipsicóticos</b>											
<b>Número y porcentaje de sujetos positivos</b>											
<b>EKG (1)</b>	<b>EKG (2)</b>	<b>TP (1)</b>	<b>TP (2)</b>	<b>CK (1)</b>	<b>CK (2)</b>	<b>CKMB (1)</b>	<b>CKMB (2)</b>	<b>RX (1)</b>	<b>(RX 2)</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Miocarditis</b>
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (23,33)	0 (0,0)

## CAPITULO IV

### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la presente investigación se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico psiquiátrico que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y a consulta psiquiátrica en la Clínica Mérida en la ciudad de Mérida, estado Mérida, Venezuela, realizándoseles una evaluación clínica y paraclínica cardiovascular y un reporte de sus datos personales y antecedentes de enfermedad.

A continuación se discutirán en forma secuencial los resultados obtenidos:

La edad promedio de los sujetos de estudio fue de 43 años. Siendo la menor edad presentada 17 años y la mayor de 87 años; el promedio hallado es mayor en comparación con los estudios de Haas y Ronaldson, en el que la edad promedio fue entre 30 y 30,5 años [9].

Con relación a la distribución por sexo se observó que predominó el sexo femenino en ambos grupos; sin embargo el análisis no reveló diferencias significativas, a diferencia de Hill y Harrison-Woolrych que encontraron mayor frecuencia en el sexo masculino en concordancia con los estudios incluidos en el marco de antecedentes [10].

Así mismo se observó que el mayor porcentaje de patologías presentadas son: Trastornos del humor 35,6%, Trastornos de ansiedad 13,6% y Esquizofrenia

10,2%; lo cual contrasta con el estudio de Kilian y Cols [3] y Hills [12] en los que el diagnóstico más estudiado fue Esquizofrenia.

En este estudio evidenció síntomas tales como: disnea, fatiga y taquicardia en un 11,6 % de la población estudiada lo cual concuerda con el estudio de Ronaldson y Cols [11] quienes describieron taquicardia y aumento de la troponina durante las primeras semanas de tratamiento; sin embargo en esta investigación no existió tal asociación (tal como vera más adelante) por lo que estos síntomas tan inespecíficos pudieran confundirse con síntomas psicopatológicos.

Llegar al diagnóstico de miocarditis por clozapina la mayoría de las veces no es un proceso fácil, pues los hallazgos clínicos presentados en los pacientes no son específicos para el diagnóstico de la enfermedad [13].

La miocarditis debida a clozapina es un fenómeno infrecuente [9] y se desconoce si es un efecto alérgico o tóxico; estos resultados orientan a que no es tal debido a que las dosis de clozapina en este estudio fueron bajas.

Las dosis de antipsicóticos atípicos utilizados fueron: clozapina 6,25mg- 400 mg/día, quetiapina de 50mg a 400 mg/día, olanzapina de 5 mg a 10mg/día y risperidona 2 mg/día; en un estudio Hill y Harrison-Woolrych [10] trabajaron en una serie de casos de clozapina asociada a miocarditis con dosis más elevadas de clozapina en un rango comprendido entre 12,5 mg a 500mg, en discrepancia con este estudio. En un resultado cercano a este estudio, Hill y Harrison-Woolrych



concluyeron que la miocarditis se presentó independientemente del tratamiento y a dosis bajas de clozapina [10].

Se evidencia entonces – y en consonancia con estos hallazgos- que no existe en la literatura revisada referencia directa a la relación dosis de antipsicótico y miocarditis; para ello se han propuesto diversas hipótesis con soporte experimental variable. Kilian y CoIS Propusieron que el tiempo de aparición de los síntomas y la presencia de infiltrado eosinofílico en el miocardio en algunos casos estudiados, es consistente con una reacción aguda de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE [6]. Esta hipótesis es razonable, dado que se han descrito exhaustivamente miocarditis alérgicas o de hipersensibilidad durante el tratamiento con numerosos fármacos o por efecto tóxico directo con clozapina, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas; también mediante mecanismo de hipersensibilidad a las antracilinas, la zidovudina, la fenitoína y a las anfetaminas; mediante toxicidad directa con las sulfonamidas, hidroclorotiazidas, penicilina y metildopa. Las respuestas por hipersensibilidad generalmente se asocian a síntomas del estado general, en relación con el inicio de un nuevo fármaco o su exposición durante un período prolongado; ello conduce a la aparición de cambios crónicos, identificándose fibrosis histológica y miocardiopatía dilatada o restrictiva, generalmente cursa con buen pronóstico tras la suspensión del fármaco [14]. Es de hacer notar que en toda la muestra no se encontró cuadro alguno de reacción alérgica causada por el uso de clozapina en los sujetos de

estudio. Al respecto se quiere hacer notar los hallazgos que sustentarían un rol causal para la clozapina [15]:

- El riesgo elevado de miocarditis en sujetos que reciben el antipsicótico en comparación con la población general.
- La asociación temporal cercana entre el comienzo de la administración del fármaco y la iniciación de los síntomas.
- La mejoría de los síntomas al suspender el medicamento, y la recaída al reinstaurar el mismo.

La posible incorporación a este estudio de métodos imagenológicos no invasivos como, por ejemplo, la Resonancia Magnética Cardíaca seguramente redundaría en una mayor seguridad diagnóstica pues se conoce que puede ser una técnica útil para diagnosticar miocarditis y diferenciar esta enfermedad de otras entidades que pueden cursar con una sintomatología clínica similar y se considera una prueba específica para estudiar pacientes con sospecha de miocarditis asociada a clozapina.

Este estudio intenta diseñar un protocolo sencillo, sensible y específico de carácter multicéntrico por lo que se utilizan dos protocolos distintos pero relacionados. El protocolo para el centro del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) es más completo porque permite detectar si ya había anomalías antes o al inicio del tratamiento, dado que se tomaron dos muestras.

El protocolo del centro "Clínica Mérida, CA" no permite diferenciar si un posible caso ya lo era antes del tratamiento, pues se tomó una única muestra luego de iniciado el tratamiento y sin controles pero siempre se hizo una exploración clínica exhaustiva y se exploraron síntomas antes de indicar clozapina. Si se hubiesen detectado sujetos positivos, quedaría la duda, pero en dicha muestra no se detectó ningún portador de miocarditis u otros síntomas específicos de cardiotoxicidad (sólo se encontraron síntomas INESPECÍFICOS en el 11.6 % de la muestra). Por lo tanto los protocolos tienen en común la exploración clínica, troponina, el EKG y la evaluación a las tres semanas. No se detectaron sujetos positivos para miocarditis ni en el grupo tratado con clozapina ni en el grupo control que recibió otros antipsicóticos atípicos.

La presente investigación tuvo las siguientes limitaciones:

- 1) El tamaño de la muestra fue pequeño.
- 2) Las dosis de los APs fueron relativamente bajas.
- 3) El hecho de que no se haya incluido mayoritariamente pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (posiblemente por lo pequeño de la muestra y lo corto del tiempo usado para la recolección de la muestra) limita la posibilidad de comparar los resultados con los obtenidos en otros países que, al usar datos de hasta 15 años de recolección y hasta 8.000 pacientes [3], han mostrado una elevada proporción de pacientes esquizofrénicos portadores de miocarditis.

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### **Conclusiones:**

-En el presente estudio no se encontraron evidencias de cardiotoxicidad ni se detectaron casos de miocarditis asociados al uso de clozapina y otros antipsicóticos atípicos en los sujetos objeto de este estudio.

- Los resultados presentados aquí sugieren que comenzando el tratamiento con clozapina u otros antipsicóticos atípicos a dosis bajas, el riesgo de miocarditis es mínimo o nulo. Esto es consistente con los hallazgos de Rangel y cols. 2012 con relación a un riesgo también bajo de cardiomiopatía o desequilibrio hidroelectrolítico luego del tratamiento prolongado con clozapina.

- Aunque no se deriva directamente de los objetivos del presente estudio, los resultados encontrados no permiten apoyar ninguna hipótesis respecto a la fisiopatología de la Miocarditis asociada al uso de clozapina.

-El estudio demuestra que el protocolo es viable en el tiempo de manera tal de obtener bases de datos más amplias al respecto.

**Recomendaciones:**

1. Se sugiere realizar investigaciones que incluyan un mayor número de sujetos y recabar data de pacientes con dosis más altas de antipsicótico.
2. Diseñar un protocolo unificado, sensible, específico y factible para realizar investigaciones que permitan siempre descartar miocarditis durante la administración de APs.
3. Se recomienda el monitoreo de la función cardiovascular en todo paciente tratado con clozapina.
4. Comenzar el tratamiento con CLZ a dosis bajas y aumentarla gradualmente hasta el nivel óptimo.
5. Si se detecta miocarditis, debe suspenderse de inmediato el tratamiento antipsicótico y proceder al tratamiento estándar instaurado por el cardiólogo.
6. Hacer públicas a todos los médicos involucrados en los servicios de consulta, hospitalización y emergencias de la Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría del IAHULA, estas recomendaciones y la respectiva orientación para cumplirlas (anexo 3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Irina Vasilyeva, Robert G. Biscontri, Murray W. Enns, Colleen J. Metge, and Silvia Alessi-Severini. Movement Disorders in Elderly Users of Risperidone and First Generation Antipsychotic Agents: A Canadian Population-Based Study. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656145>. Revista: PLoS One. 2013; 8(5): e64217. Publicado online el 16 de mayo de 2013.
2. Baptista, T., Ng Yin Kin, N.M.K., Beaulieu, S. and Araujo de Baptista, E. (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives, *Pharmacopsychiatry*, 35: 6-20.
3. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354(9193):1841-5.
4. Meulendijks D., Mannesse C., Jansen P., van Marum RJ, Egberts TCG. (2010). Antipsychotic-induced hyponatremia: a systematic review of published evidence. *Drug Saf*, 33 (2): 101-114.
5. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología bases y aplicación clínica. 2ª Edición tomo 2, Bogotá Colombia 2010.
6. C. Martínez Rey, I. Villamil Cajoto, M. Rodríguez Framil, S. Tomé Martínez de Rituerto, J. A. Torre Carballada. Miocarditis por clozapina. *An. Med. Interna (Madrid)* v.23 n.10 Madrid oct. 2006.

7. Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, et al. Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). *Ugeskr Laeger* 1980;142: 170.
8. Braunwald K, Longo Hauser. *Harrison Principios De Medicina Interna*. 16a Edición Tomo II, México 2006.
9. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, Stephan K, McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf.* 2007;30(1):47-57.
10. Hill GR, Harrison-Woolrych M. Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J.* 2008 Oct 3;121(1283):68-75.
11. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, Elsik M, McNeil JJ. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry.* 2010 Aug;71(8):976-81. doi: 10.4088/JCP.09m05024yel. Epub 2010 Mar 9.
12. Murch S, Tran N, Liew D, Petrakis M, Prior D, Castle D. Echocardiographic monitoring for clozapine cardiac toxicity: lessons from real-world experience. *Australas Psychiatry.* 2013 Jun;21(3):258-61. doi: 10.1177/1039856213475684. Epub 2013 Feb 25.
13. Castañeda JJ, Cardona J, Rosero H, Londoño J. Miocarditis por clozapina reporte de caso. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, vol. 40 / No. 1 / 2011.

14. Merrill D, Dec G, MD, Goff D. Adverse Cardiac Effects Associated With Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* Vol 25, No 34, 2005. 25:32-4.
15. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. 2007; 21(11):911-36.
16. Stanton, J.M. (1995) Weight gain associated with neuroleptic medication: a review, *Schizophrenia Bulletin*, 21: 463-472.
17. Baptista, T. (1999) Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100: 3-16.
18. Baptista, T., Ng Yin Kin, N.M.K., Beaulieu, S. and Araujo de Baptista, E. (2002) Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives, *Pharmacopsychiatry*, 35: 6-20.
19. Baptista T, Zarate J, Joobar R, Beaulieu S, Colasante CO, Páez X, Hernández L. (2004) Drug-induced weight gain: an impediment for successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Current Drug Targets*, 5: 279-299.
20. Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C. and Weiden, P.J. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis, *The American Journal of Psychiatry*, 156: 1686-1696.



21. Taylor, D.M. and McAskill, R. (2000) Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101: 416-432.
22. Wetterling, T. (2001) Bodyweight gain with atypical antipsychotics: A comparative review, *Drug Safety*, 24: 59-73.
23. Henderson, D.C. (2002) Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. How strong is the evidence? *CNS Drugs*, 16: 77-89.
24. Meyer, J.M. (2001) Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21: 369-74.
25. Reynolds, G.P. (1997) What is an atypical antipsychotic?, *Journal of Psychopharmacology*, 11: 195-199.
26. Meltzer, H.Y., Burnett, S., Bastani, B., Ramirez, L.F. (1990) Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients, *Hospital and Community Psychiatry*, 41: 892-897.
27. Koller, E.A. Doraiswamy, P.M. (2002) Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 22: 841-852.
28. Koro, C.E., Fedder, D.O., Litalien, G.J., Weiss, S., Magder, L.S., Kreyenbuhl, J., Revicki, D. Buchanan, R.W. (2002) An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 59: 1021-1026.

29. Baptista, T. (2002) Atypical antipsychotic drugs and glucose dysregulation. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47: 94-95.
30. Sowell, M.O., Mukhopadhyay, N., Cavazzoni, P., Shankar, S., Steinberg, H.O., Breier, A., Beasley, C.M. and Danamberg, J. (2002) Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone or placebo, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87: 2918-2923.
31. Green, A.I., Patel, J.K., Goisman, R.M., Allison, D.B. and Blackburn, G. (2000) Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action, *General Hospital Psychiatry*, 22: 224-235.
32. Baptista, T., Lacruz, A., Meza, T., Contreras, Q., Delgado, C. and Hernández, L. (2001) Antipsychotic drugs and obesity: Is prolactin involved? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 46: 829-834.
33. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Venezuela, 2003.
34. Steel, R. Johnstone, E.C. (2000) Should the treatment of schizophrenia include old antipsychotic drugs? *Current Psychiatry Reports*, 5: 404-409.
35. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. (2004) *Diabetes Care*, 27: 596-601.
36. McIntyre, R.S., Trakas, K., Lin, D., Balshaw, R., Hwang, P., Robinson, K. Eggleston, A. (2003) Risk of weight gain associated with antipsychotic

- treatment: results from the Canadian National outcomes measurement study in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48: 689-694.
37. Kissebah, A.H. Krakover, G.R. (1995) Regional adiposity and morbidity. *Physiological Reviews*, 74: 761-798.
38. Greespan, F.S. Strewler, G.J. (1998) *Endocrinología Básica y Clínica*. El Manual Moderno, México, pp. 692-693.
39. Jones, B., Rasson, B.E., Walker, D.J., Crawford, A.M.K. y Kinon, B.J. (2001) Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (suppl 2): 41-44.
40. Penn, J.V., Martini, J. Radka, D. (1996) Weight gain associated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16: 259-260.
41. Theisen, F.M., Chicho, S., Martin, M., Remschmidt, H. Hebebrand, J. (2001) Clozapine and weight gain. *The American Journal of Psychiatry*. 158: 816.
42. Bryden, K. y Kopala, L.C. (1999) Body mass index increase of 58% associated with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*, 156: 1835-1836.
43. Gopaldaswamy, A.K. Morgan, R. Too many chronic mentally disabled patients are too fat. (1985) *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72: 254-258.
44. Silverstone, T., Smith, G. Goodall, E. (1988) Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 153: 214-217.

45. Stedman, T. Welhan, J. (1993) The distribution of adipose tissue in female in-patients receiving psychotropic drugs. *British Journal of Psychiatry*, 162: 249-250.
46. Centorrino, F., Baldessarini, R.J., Kando, J.C., Frankenburg, F.R., Vopicelli, S.A. Flood, J.G. (1994) Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14: 119-125.
47. Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J., Goldberg, R., Postgrado, L., Lucksted, A. and Lehman, A. (2000) Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples, *Schizophrenia Bulletin*, 26: 903-912.
48. Hagg, S., Joelsson, L., Mjorndal, T., Spigset, O., Oja, G. Dahlqvist, R. (1998) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59: 294-299.
49. Lund, B.C., Perry, P.J., Brooks, J.M. y Arndt, S. (2001) Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia and hypertension. *Archives of General Psychiatry*, 58: 1172-1176.
50. Gianfrancesco, F.D., Grogg, A.L., Mamoud, R.A., Wang, R. Nasrallah, H.A. (2002) Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and

conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63: 920-930.

51. Kornegay, C.J., Vasilakis-Scaramoza, C. Jick, H. (2002) Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom general practice research database. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63: 758-762.

52. Koro, C.E., Fedder, O., Lítalien, G., Weiss, S.S., Magder, L.S., Kreyembuhl, J., Revicki, D.A. Buchanan, R.W. (2002) Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *British Medical Journal*, 325: 243-249.

53. Sernyak, M.J., Leslie, D.L., Alarcón, R., Losonczy, M.F. Rosenheck, R. (2002) Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159: 561-566.

54. Wang, P.s., Glynn, R.J., Ganz, D.A., Schneeweiss, S., Levin, S. Avorn, J. (2002) Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22: 236-243.

55. Buse, J.B., Cavazzoni, P., hornbuckle, K., Hutchins, D. , Breier, A. Jovanovic, L. (2003) A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56: 164-170.

56. Bushe, C. Leonard, B. (2004) Association between atypical antipsychotics agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *British Journal of Psychiatry. Suppl.* 47: S87-93.
57. Brambrilla, F. Guerrini, A., Guastalla, A., Rovere, C. Riggi, F. (1975) Neuroendocrine effects of haloperidol therapy in chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia (Berl)*, 44: 17-22.
58. Brambilla, F. Guastalla, A., Guerrini, A., Riggi, F., Rovere, C., Zanoboni, A., .Zanoboni-Muciaccia, W. (1976) Glucose-insulin metabolism in chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*, 37:98-103.
59. Baptista, T., Lacruz, A., Angeles, F., Silvera, R., Mendoza, M.T., Mendoza, S. Hernández, L. (2001) Endocrine and metabolic profile in the obesity associated to typical antipsychotic drug-administration. *Pharmacopsychiatry*, 34: 223-231.
60. Melkerson, K.I., Hulting, A.L. Brismar, K.E. (1999) Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60: 783-791.
61. Yazici, K.M., Erbas, T. Yazici, A.H. (1998) The effect of clozapine on glucose metabolism. *Experimental Clinical Endocrinology and Diabetes*, 106: 475-477.
62. Melkerson, K.I., Hulting, A.L. Brismar, K.E. (2000) Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with

- schizophrenia or related psychoses. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61: 742-749.
63. Melkerson, K.I. Hulting, A.L. (2001) Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses – a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology*, 154: 205-212.
64. Newcomer, J.W., Haupt, D.W., Fucetola, R., Melson, A.K., Schweiger, J.A., Cooper, B.P. Selke, G. (2002) Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59: 337-345.
65. Erle, G., Basso, M., Federspil, G., Sicolo, N. Scandellari, C. (1977) Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 11: 15-18.
66. Robinson, R.G., McHugh, P.R. y Folstein, M.F. (1975) Measurement of appetite disturbances in psychiatric disorders, *Journal of Psychiatric Research*, 12: 59-68.
67. Baptista, T., Araujo de Baptista, E., Ng Ying Kin, N.M.K., Beaulieu, S., Walker, D., Joober, R., Lalonde, J., and Richards, D. (2002) Comparative Effects of the Antipsychotics Sulpiride or Risperidone in rats: I: bodyweight, food intake, body composition, hormones and glucose tolerance, *Brain Research*, 957: 144-151.
68. Kroeze, W.K., Hufeisen, S.J., Popadak, B.A., Renock, S.M., Steinberg, S.A., Ernsberger, P., Jayathilake, K., Meltzer, H.Y. Roth, B.L. (2003) HI-

- histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 28: 519-526.
69. Parada, M.A., Hernández, L., Páez, X., Baptista, T., Puig de Parada, M. y de Quijada, M. (1989) Mechanism of the body weight increase induced by systemic sulpiride. *Pharmacology. Biochemistry and Behavior*, 33: 45-50.
70. Baptista, T. (2004, en prensa) Drug-induced body weight gain and diabetes: focus on antipsychotic medication. En: *Pharmacotherapy of Obesity*, (Karl G Hofbauer, Edit), Taylor & Francis Books, England.
71. Kahn, S.E., Progeon, R.L., McCulloch, D.K., Boyko, E.J., Bergman, R.N., Schwartz, M.W., Neifing, J.L., Ward, W.K., Beard, J.C., Palmer, J.P. and Porte, D. (1993) Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects *Diabetes*, 42:1663-1672.
72. Ryan, M., Collins, P., Thakore, J.H. (2003) Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 284-289.
73. Cassidy, F., Ahearn, E. and Carroll, B.J. (1999) Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients, *The American Journal of Psychiatry*, 156: 1417-1420.
74. Mukherjee, S., Schnur, D.B. and Reddy, R. (1989) 'Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients', *The Lancet*, 1: 495.



75. Reynolds, G.P., Zhang, Z.J. and Zhang, X.B. (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism, *The Lancet*, 359: 2086-2087.
76. Stone, W.S., Faraone, S.V., Tarbox, S.I., Van Eedewegh, P.V. and Tsuang, M.T: (2004) Evidence for linkage between regulatory enzymes in glycolysis and schizophrenia in a multiplex sample, *Neuropsychiatric Genetics*, (in press).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)  
**ANEXOS**

(ANEXO 1)

FRECUENCIA DE DISFUNCION CARDIACA: MIOCARDITIS DURANTE EL USO DE LA CLOZAPINA Y OTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ESTUDIO PROSPECTIVO, ANALÍTICO, DE COMPARACION ENTRE GRUPOS, ESTADO MÉRIDA-VENEZUELA 2012-2013

Registro de datos

Datos de identificación:

Código: \_\_\_\_\_

Nombres: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Sexo: F\_\_ M\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

Estado Civil S\_\_ C\_\_ UE\_\_ D\_\_ V\_\_ Grado de instrucción \_\_\_\_\_

Profesión u oficio \_\_\_\_\_ Teléfonos: \_\_\_\_\_

Grupo étnico: Blanco\_\_ Mestizo\_\_ Afroamericano\_\_ Asiatico\_\_ Nativo\_\_

Antecedentes Psiquiátricos personales. (Código según CIE10)


Antecedentes Psiquiátricos familiares (Código según CIE10)


Impresión Diagnóstica Psiquiátrica

Tratamientos antipsicoticos indicado

Antipsicotico atípico	Dosis

Síntomas relacionados con miocarditis

Síntomas	Semana 1	Semana 3

Disnea		
Dolor Torácico		
Taquicardia		
Debilidad		
Fatiga		

**Resultados (1° semana)**

Tipo de estudio	Resultado
<b>ECG:</b>	
Ritmo: / FC: / PR: / QRS: / QT: / QTc: / AQRS:	
<b>Trazo</b>	
CPK (MB) Troponina	
Rx. De Tórax	
<b>Evaluación Clínica</b>	

**Resultados (3° semana)**

Tipo de estudio	Resultado
<b>ECG:</b>	
Ritmo: / FC: / PR: / QRS: / QT: / QTc: / AQRS:	
<b>Trazo</b>	
CPK (MB) Troponina	

Referido a cardiología Sí \_\_\_ No \_\_\_

## (ANEXO 2)

### FRECUENCIA DE DISFUNCION CARDIACA: MIOCARDITIS DURANTE EL USO DE LA CLOZAPINA Y OTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ESTUDIO PROSPECTIVO, ANALÍTICO, DE COMPARACION ENTRE GRUPOS, ESTADO MÉRIDA-VENEZUELA 2012-2013

**Investigador Principal:** Gabriela Vela

**Investigadores Asociados:** Dres. Ignacio Sandia, Ana Serrano.

**Asesor:** Dr. Trino Baptista.

**Financiamiento:** Ninguno

**Fecha:** \_\_\_\_\_

(Día) (Mes) (Año)

**Señor (a):** Usted ha sido invitado (a) a participar en el mencionado proyecto a fin de conocer el efecto de la Clozapina y otros Antipsicóticos atípicos sobre la función miocárdica. Todas las evaluaciones y estudios correspondientes del proyecto serán realizadas por los investigadores. La información derivada de cada persona es absolutamente confidencial, y sólo será utilizada para fines de investigación científica.

#### **Pasos a seguir por el participante**

- 1) Este estudio tendrá una duración de 3 semanas.
- 2) El primer día del estudio se les realizara una entrevista clínica, electrocardiograma, rayos X de tórax y se tomara una muestra de sangre venosa periférica para procesar enzimas miocárdicas: CK (MB) y Troponina, con la finalidad de determinar la función miocárdica previa y posterior al tratamiento.
- 3) A las 3 semanas se repetirán electrocardiograma y enzimas miocárdicas: CK (MB) y Troponina.
- 4) De resultar alguna alteración en la función miocárdica se le referirá a la consulta externa de Cardiología IAHULA para evaluación y control.
- 5) En este momento se dará por terminado el estudio.

#### **Riesgos que se corren al participar en el estudio**

No se espera que usted tenga riesgo alguno por participar en este estudio.

#### **Beneficios del estudio**

Con la realización de este contribuiremos a clarificar la frecuencia de un problema clínico que pasa desapercibido y determinar la proporción de pacientes que en nuestro medio desarrollan tal disfunción permitirá programar estudios de prevalencia a gran escala.

#### **DECLARO**

1. Que he recibido una copia del presente consentimiento para leerla antes de firmar.
2. Que me han sido explicado los detalles de este proyecto.
3. Que acepto participar sin presión ni coacción alguna, y puedo retirarme del estudio cuando lo desee.

\_\_\_\_\_  
Firma y CI del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma y CI del Testigo

## **(ANEXO 3)**

### **( Para distribuir en consultorios y áreas de emergencia)**

ESTIMADOS COLEGAS:

A todo paciente que inicie con tratamiento antipsicótico recuerde que los trastornos metabólicos y cardíacos ponen en juego la vida de sus pacientes por tanto **NO OLVIDE:**

- Preguntar sobre la presencia de síntomas sugestivos de miocarditis: fiebre, dolor precordial, disnea, fatiga.
- Dejar constancia de Examen físico (realizado por usted u otro médico): presión arterial, pulso, auscultación cardíaca, electrocardiograma (de ser posible interpretado por un cardiólogo) y solicite
- Niveles séricos de troponina I, creatinquinasa (CK) y creatinofokinasa (CKMB).
- Radiografía de tórax.