



**“PREVALENCIA DE SÍNTOMAS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN PACIENTES
CON ESQUIZOFRENIA EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA: UNA
REVISIÓN DE ALCANCE”**

**“PREVALENCE OF OBSESSIVE-COMPULSIVE SYMPTOMS IN
SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED WITH CLOZAPINE: AN SCOPING
REVIEW”**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

ANDREA JIMENA LA ROSA GIRON

EVELYN ANTUANETH MORENO TARAZONA

MAURICIO ALONSO OROZCO GONZALEZ

ASESORES:

DR. PAULO JORGE MARTIN RUIZ GROSSO

DRA. MARIA DE LOS ANGELES LAZO PORRAS

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dra. Silvana Virginia Sarabia Arce

Vocal: Dr. Johann Martin Vega Dienstmaier

Secretario: Dr. Jorge Martin Arevalo Flores

Fecha de sustentación: 27 de septiembre del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Paulo Jorge Martin Ruiz Grosso

Médico Asistente - Instituto Especializado en

Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi

Profesor Auxiliar - Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-8003-5171

ASESORA

Dra. Maria de los Angeles Lazo Porras

Investigadora Asociada – CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades

Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0003-0062-5476

DEDICATORIA:

A nuestras familias, que han sido el pilar de fortaleza y paciencia durante todo este proceso. Sin su comprensión y sacrificio, este proyecto no habría sido posible.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Paulo Ruiz, por ser nuestra fuente de apoyo, motivación y
sabiduría durante todo este proceso.

A la Dra. Maria Lazo, por su apoyo y compromiso con la calidad
de este trabajo.

Sin ustedes, este proyecto no sería realidad.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PREVALENCIA DE SÍNTOMAS OBSESIVO-COMPULSIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA: UNA REVISIÓN DE ALCANCE

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
2	actaspsiquiatria.es Fuente de Internet	1%
3	Glauco Valdivieso-Jiménez, Edgar Vásquez-Dextre, Sergio A. Barroilhet. "Indicadores de severidad clínica en la comorbilidad de trastorno bipolar y trastorno límite de personalidad: una revisión sistemática", <i>Revista Colombiana de Psiquiatría</i> , 2023 Publicación	1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1%
6	slidehtml5.com Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

I.	Introducción	1
II.	Objetivos	
	2.1. Objetivo principal	9
	2.2. Objetivos secundarios	9
III.	Material y métodos	
	3.1. Diseño del estudio	10
	3.2. Registro del protocolo	10
	3.3. Criterios de elegibilidad	10
	3.3.1. Criterios de inclusión	10
	3.3.2. Criterios de exclusión	11
	3.4. Fuentes de información	11
	3.5. Estrategia de búsqueda	12
	3.6. Selección de fuentes de evidencia	12
	3.7. Proceso de recolección de datos	13
	3.8. Datos de la revisión	13
	3.9. Evaluación crítica de la calidad metodológica	16
	3.10. Síntesis de resultados	16
IV.	Resultados	
	4.1. Resultados de búsqueda	17
	4.2. Características generales de los estudios	17
	4.3. Prevalencia general de SOC/TOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina	19
	4.4. Prevalencia de SOC/TOC <i>de novo</i> en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina	22
	4.5. Prevalencia de exacerbación de SOC/TOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina	22
	4.6. Evaluación de síntomas obsesivo-compulsivos	23
	4.7. Características de los síntomas obsesivo-compulsivos	25
	4.8. Características del tratamiento	27
	4.8.1. Dosis promedio de clozapina	27
	4.8.2. Tiempo de tratamiento con clozapina	28
	4.8.3. Concentración plasmática de clozapina	28
	4.9. Impacto clínico de los síntomas obsesivo-compulsivos	29
	4.10. Evaluación de la calidad metodológica	30

V.	Discusión	
5.1.	Prevalencia de los síntomas obsesivo-compulsivos	31
5.2.	Descripción y evaluación de los síntomas obsesivo-compulsivos	33
5.2.1.	Tipos de síntomas obsesivo-compulsivos	33
5.2.2.	Severidad de los síntomas obsesivo-compulsivos	34
5.2.3.	Comparación entre monoterapia y polifarmacia	34
5.2.4.	Impacto clínico de los síntomas obsesivo-compulsivos	35
5.3.	Características del tratamiento	36
5.3.1.	Dosis y tiempo tratamiento con clozapina	36
5.3.2.	Concentración plasmática de clozapina	38
5.4.	Fortalezas y limitaciones	40
5.5.	Recomendaciones	41
VI.	Conclusiones	43
VII.	Referencias bibliográficas	45
VIII.	Tablas y Gráficos	
	Tabla 1: Formato CoCoPo	57
	Tabla 2: Evaluación de la calidad metodológica	58
	Tabla 3: Características generales de los estudios	60
	Tabla 4: Resumen de resultados de los estudios	63
	Tabla 5: Características de los síntomas obsesivo-compulsivos	67
	Gráfico 1: Diagrama de flujo PRISMA	69
	Gráfico 2: Dispersión de los valores de prevalencia general de SOC	70
	Gráfico 2: Dispersión de los valores de prevalencia general de TOC	71
	Gráfico 4: Comparación de prevalencias de SOC/TOC por estudio	72
	Gráfico 5: Comparación de prevalencias de SOC y dosis media de clozapina	73
IX.	Anexos	
	Anexo 1: Lista de verificación del PRISMA-ScR	
	Anexo 2: Estrategia de búsqueda	

Resumen

Antecedentes: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico complejo que afecta diversas funciones mentales. En pacientes tratados con clozapina, se ha observado que puede inducir o exacerbar síntomas obsesivo-compulsivos (SOC), lo cual dificulta la interpretación de los datos debido a la variabilidad en los reportes sobre su prevalencia y características.

Objetivo: Esta revisión de alcance tiene como objetivo sintetizar la evidencia sobre la prevalencia de SOC en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina y explorar características de los síntomas (tipo y severidad), del tratamiento, la dosis promedio y el tiempo hasta la aparición o exacerbación de los síntomas.

Material y métodos: Se utilizó la metodología PRISMA-ScR para guiar la búsqueda en bases de datos como PubMed, Lilacs, Embase y Scielo. Se incluyeron estudios observacionales en español, inglés, portugués y francés que reportan prevalencia, incidencia o frecuencia de SOC en pacientes mayores de 18 años con esquizofrenia tratados con clozapina. Se excluyeron estudios clínicos, cualitativos y con restricción de acceso. El riesgo de sesgo fue evaluado con herramientas del JBI.

Resultados: Se incluyeron 14 estudios, reportando una prevalencia de SOC entre 20% y 76%, y SOC/TOC *de novo* entre 4,8% y 46,4%. La dosis promedio de clozapina fue de 196 a 525 mg/día, con un rango de tratamiento de 5 a 210 meses. Las obsesiones más comunes fueron agresión y comprobación, con severidad de leve a moderada.

Conclusiones: La prevalencia de SOC en pacientes tratados con clozapina es variable y su relación con la dosis y duración del tratamiento requiere más investigación.

Palabras clave: Trastorno Obsesivo Compulsivo, Esquizofrenia, Clozapina, Prevalencia

Abstract

Background: Schizophrenia is a complex psychiatric disorder that affects various mental functions. In patients treated with clozapine, it has been observed that this medication can induce or exacerbate obsessive-compulsive symptoms (OCS), complicating data interpretation due to variability in reported prevalence and characteristics.

Objective: This scoping review aims to synthesize the evidence on the prevalence of OCS in patients with schizophrenia treated with clozapine and explore treatment characteristics (types and severity), such as average dose and the time until the onset or exacerbation of symptoms.

Materials and Methods: The PRISMA-ScR methodology was used to guide the search in databases such as PubMed, Lilacs, Embase, and Scielo. Observational studies in Spanish, English, Portuguese, and French reporting prevalence, incidence, or frequency of OCS in patients over 18 years old with schizophrenia treated with clozapine were included. Clinical, qualitative studies, and those with access restrictions were excluded. The risk of bias was assessed using JBI tools.

Results: Fourteen studies were included, reporting a prevalence of OCS between 20% and 76%, and *de novo* OCS/OCD between 4,8% and 46,4%. The average dose of clozapine ranged from 196 to 525 mg/day, with a treatment duration ranging from 5 to 210 months. The most common obsessions were aggression and checking, with severity ranging from mild to moderate.

Conclusions: The prevalence of OCS in patients treated with clozapine is variable. The relationship between dose and duration of treatment with the onset or exacerbation of OCS requires further investigation.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder, Schizophrenia, Clozapine, Prevalence

I. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico complejo caracterizado por alteraciones en la percepción, comportamiento, pensamiento y afecto, en la que cada individuo presenta un perfil único de síntomas (1). De manera general, los síntomas se agrupan en síntomas positivos, como alucinaciones, delirios, comportamiento desorganizado y habla desorganizada; y en síntomas negativos, como aplanamiento afectivo, aislamiento social y abulia (2). Además, los pacientes con esquizofrenia frecuentemente presentan alteraciones en la memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento mental, resultando en deterioro cognitivo que puede llegar a ser más temprano que el esperado para la edad (3).

El tratamiento de esta condición se enfoca en dos grandes pilares: el tratamiento farmacológico, conformado principalmente por medicamentos antipsicóticos, y el tratamiento no farmacológico, conformado por intervenciones psicosociales orientadas a la recuperación del funcionamiento social y ocupacional (4). La elección del antipsicótico, ya sea un antipsicótico típico (también denominado de primera generación) o atípico (también denominado de segunda generación), dependerá de las características individuales del paciente y su cuadro clínico, así como las propias características del medicamento y sus efectos adversos (5), considerando que la evidencia actual demuestra poca diferencia en la eficacia entre los antipsicóticos de primera o segunda generación (6). Un diagnóstico precoz y tratamiento continuo son necesarios para la reducción de los síntomas, mantenimiento de la funcionalidad y prevención de recaídas (7). Se define como esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) a la persistencia de síntomas positivos pese al tratamiento con al menos dos antipsicóticos, cada uno estos con una

adherencia de por lo menos seis semanas a una dosis equivalente de al menos 600 mg de clorpromazina por día (8). Esta condición no es infrecuente y puede presentarse incluso desde el primer episodio de esquizofrenia en un 20 al 25% de los pacientes (9, 10).

Por otra parte, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno generalmente crónico y persistente que está caracterizado por la presencia de SOC los cuales son pensamientos intrusivos y perturbadores (obsesiones) y comportamientos repetitivos (compulsiones) que la persona siente impulsada a realizar (11). Cabe resaltar que, es posible desarrollar SOC sin llegar a un diagnóstico de TOC, ya que este es un diagnóstico clínico, realizado por un médico psiquiatra según los criterios del DSM-5. Las personas que padecen este trastorno pueden verse afectadas en su vida diaria, ya que los síntomas pueden llegar a ser desgastantes y generar angustia considerable que puede interferir con sus actividades diarias (12).

Las obsesiones pueden ser pensamientos, imágenes o impulsos que aparecen de manera recurrente y persistente, que el paciente percibe como invasivos y absurdos, contra los cuales suele resistirse sin lograrlo, causándole gran malestar. Las compulsiones son acciones realizadas en respuesta a una obsesión, con el objetivo de reducir la ansiedad o malestar asociados. Estas acciones pueden ser tanto mentales, como contar, rezar, repetir palabras o frases, así como físicas, como lavarse las manos o verificar algo. Las compulsiones son percibidas como más extrañas para la persona que las obsesiones, y las enfrenta con menos resistencia y mayor sensación de absurdo (13).

Los tipos frecuentes de obsesiones abarcan preocupaciones relacionadas con la contaminación (el miedo a la suciedad, los gérmenes, las enfermedades y el disgusto hacia los desechos corporales), la seguridad o el daño (el temor a ser responsable de un incendio), impulsos no deseados de agresión (el impulso no deseado de lastimar a un ser querido), pensamientos inaceptables de naturaleza sexual o religiosa y la necesidad de simetría o exactitud. Las compulsiones habituales incluyen la limpieza excesiva (como lavarse las manos de manera ritualizada), las verificaciones repetitivas, los rituales de orden, el contar, la repetición de actividades rutinarias (como entrar y salir de una habitación) y la acumulación (como la dificultad para desechar objetos, independientemente de su valor monetario o sentimental real) (11).

Generalmente, las obsesiones y compulsiones están asociadas entre sí, aunque aproximadamente el 20% de los pacientes pueden experimentar obsesiones puras sin compulsiones (13); por lo que el diagnóstico puede realizarse con la ausencia de alguno de los dos (11). Se estima que aproximadamente un 2-3% de la población general sufre de TOC, y esta prevalencia se mantiene constante en diferentes culturas y áreas geográficas. La edad promedio de inicio del TOC es de 19,5 años, aunque suele comenzar a una edad más temprana en hombres que en mujeres (13). El inicio y/o exacerbación de SOC en pacientes con esquizofrenia es un motivo de amplia discusión científica, el cual ocurre en distintas etapas de la enfermedad. El inicio de los SOC se ha descrito en diferentes etapas del curso de la enfermedad psicótica: (1) antes de la psicosis como síntomas independientes o coexistentes o como diagnóstico de TOC, (2) antes del inicio de las manifestaciones psicóticas como parte del estado mental de riesgo, esto es, como parte del conjunto de

síntomas prodrómicos de la esquizofrenia con una prevalencia de 12,1%, (3) simultáneamente con la primera manifestación de psicosis con una prevalencia media del 17,1%, (4) después del primer episodio psicótico durante el curso de la esquizofrenia con una prevalencia media del 25% y (5) la aparición *de novo* después del inicio de tratamiento antipsicótico (14). En el caso de los pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento con uso de clozapina, se conoce que este medicamento puede inducir o exacerbar los SOC en una mayor proporción (38,9%), a quienes son tratados con otros antipsicóticos de segunda generación como olanzapina (20,1%) o risperidona (23,2%) (15). Por otro lado, se evidencia una mejoría en los SOC cuando se disminuye el uso de clozapina (16). Cabe resaltar que, la clozapina es el principal antipsicótico recomendado por la Asociación Americana de Psiquiatría para el tratamiento de esquizofrenia resistente al tratamiento (17). Incluso, se recomienda su uso en quienes se evidencia respuesta al tratamiento (una reducción de por lo menos 20% en los síntomas), pero que aún sufren un impacto significativo en su funcionalidad (18), no cumpliendo necesariamente con la definición de esquizofrenia resistente al tratamiento.

Históricamente, la clozapina fue retirada del mercado en la década de 1970 debido a preocupaciones de seguridad relacionadas a la agranulocitosis y neutropenia severa, posteriormente fue aprobada para el tratamiento de la ERT en el año 1990 (19). Este efecto adverso es idiosincrático y ocurre en aproximadamente el uno% de pacientes tratados en las primeras 18 semanas de tratamiento y más usualmente durante el primer mes de este (20), por lo que en el inicio de la terapia se recomienda realizar una titulación hasta alcanzar la dosis terapéutica para evitar este y otros efectos adversos conocidos como convulsiones, miocarditis aguda, hipotensión

ortostática y sedación excesiva. La combinación de una ventana terapéutica estrecha y una gran variabilidad del metabolismo del fármaco entre distintos pacientes hacen que la titulación sea un factor importante relacionado a la ocurrencia de estos efectos adversos tempranos (21).

La fisiopatología de los SOC asociados a antipsicóticos atípicos como clozapina no está completamente estudiada; sin embargo, se han postulado distintos mecanismos posibles: en primer lugar, debido a sus efectos serotoninérgicos por el antagonismo con receptores de serotonina 5HT_{2A} y 5HT_{2C} (22) esto explicaría el hecho de que los SOC inducidos por antipsicóticos se encuentren asociados con los que poseen potente actividad antiserotoninérgica como la clozapina y olanzapina (23); por otro lado, otro mecanismo posible es debido a los efectos dopaminérgicos en el sistema mesolímbico donde se encuentran los circuitos neuronales asociados al TOC (24) y además, se conoce que la olanzapina aumenta la liberación de glutamato y por lo tanto influye en la neurotransmisión glutamatérgica, la cual está relacionada con los SOC (25). Además, existen estudios que sugieren que la presencia de polimorfismos en el gen SLC1A1/EAAC1 ha mostrado ser un factor de riesgo para generar SOC en pacientes con esquizofrenia (14).

En una revisión de Grillault *et al.*, se menciona la paradoja existente sobre la clozapina y otros antipsicóticos atípicos, ya que en algunas ocasiones son utilizados para el tratamiento de TOC; sin embargo, en pacientes con esquizofrenia, puede generar SOC, por lo que sugiere más estudios para conocer la fisiopatología a través de la observación de los SOC durante el transcurso del día, para verificar si se debe a un efecto en la saturación de los receptores o a un efecto del fin de la dosis (26).

En una revisión sistemática realizada por Fonseca *et al.* en el 2014 se determinó que la aparición de SOC *de novo* fue de aproximadamente 20 a 28% de pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con clozapina y la exacerbación de los SOC fue de 10 a 18% (27). Este rango de prevalencia se ve influenciado por diversos motivos como la heterogeneidad en la metodología entre distintos estudios, el tipo de instrumento diagnóstico utilizado (28) o el tratamiento con más de un antipsicótico, como ha sido reportado anteriormente con otros antipsicóticos como el aripiprazol, el cual también se encuentra asociado a SOC y es comúnmente indicado en el tratamiento junto a clozapina (29, 30). Un estudio realizado en nuestro medio por Gálvez-Buccollini *et al.* en el Instituto Especializado en Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi en Perú encontró que los pacientes con esquizofrenia que recibían tratamiento con clozapina presentaron significativamente más SOC, especialmente, obsesiones de tipo agresión, diversas y de contaminación, en comparación de los pacientes tratados con otros antipsicóticos, así como una tendencia a una mayor prevalencia de TOC en pacientes tratados con clozapina en comparación del grupo en tratamiento con antipsicóticos clásicos. Además, este estudio comparó las características de los pacientes con y sin SOC dentro del grupo tratado con clozapina, en el que se encontró que aquellos con SOC habían estado en tratamiento con clozapina durante un periodo significativamente más prolongado en comparación con los que no presentaban esta sintomatología (31).

Asimismo, es importante resaltar que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento usan como terapia adyuvante otros fármacos que tienen un efecto sobre los SOC o el TOC, como los antidepresivos de tipo inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), de serotonina y noradrenalina o

antidepresivos tricíclicos (27). Una revisión sistemática de 107 reportes de caso sobre SOC's asociados a clozapina, que evaluó 75 pacientes con SOC *de novo* y 32 con SOC exacerbado por clozapina, sugiere algunas estrategias como el añadir ISRS, clomipramina u aripiprazol al tratamiento, acompañado de una reducción de la dosis de clozapina. Se describieron factores asociados a buena respuesta a antidepresivos para los SOC inducidos por clozapina como edad temprana, duración corta de enfermedad, duración corta de tratamiento con clozapina y mayor conciencia de enfermedad respecto a los SOC y por otro lado, determinó algunos factores asociados a mayor severidad como SOC preexistentes al uso de clozapina y psicosis activa concomitante con la presencia de SOC. Si bien esta revisión aportó conocimiento importante, no es posible estimar la prevalencia de los SOC asociados a clozapina con los resultados reportados ya que fueron obtenidos a partir del análisis de reportes y series de casos (32). Los SOC asociados a la esquizofrenia, como una comorbilidad adicional, tienen un impacto en el funcionamiento social de los pacientes y su calidad de vida, disminuyendo significativamente el bienestar de los pacientes, además de interferir significativamente con la funcionalidad del individuo y su adherencia al tratamiento, afectando de manera negativa el pronóstico y resultado terapéutico (33).

Es por ello que resulta de suma importancia conocer la cantidad de pacientes que, bajo tratamiento con clozapina, presentan SOC/TOC. Este conocimiento permitirá no solo estimar la prevalencia de estos síntomas, sino también comprender mejor las características del tratamiento con clozapina que podrían influir en el desarrollo de SOC, como el tiempo promedio de tratamiento hasta el inicio o exacerbación de los síntomas y la dosis promedio utilizada.

A pesar de la relevancia clínica de este fenómeno, existe una notable variabilidad en los reportes sobre la prevalencia y las características de los SOC asociados al uso de clozapina, lo que dificulta la interpretación de los datos y la implementación de estrategias de manejo adecuadas. Además, cabe resaltar que no se han realizado recientemente revisiones sistemáticas que estudien la influencia de los antipsicóticos de segunda generación sobre los SOC en pacientes con esquizofrenia y menos aún que reporten la prevalencia de estos síntomas. Por ello, es fundamental realizar una nueva revisión de alcance (*scoping review*) que sintetice la evidencia actual disponible y proporcione una estimación de la prevalencia de SOC clínicamente significativos en esta población.

Los resultados del presente estudio serán de gran utilidad para guiar en el manejo óptimo de los pacientes con esquizofrenia que desarrollan SOC durante el tratamiento con clozapina. En última instancia, este estudio contribuirá a mejorar la calidad de vida y los resultados terapéuticos de estos pacientes, proporcionando evidencia crítica para la toma de decisiones clínicas informadas.

II. Objetivos

2.1. Objetivo principal

- Estimar la prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos clínicamente significativos en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina.

2.2. Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de SOC/TOC *de novo* en pacientes en tratamiento con clozapina.
- Estimar la prevalencia de exacerbación de SOC en pacientes en tratamiento con clozapina.
- Describir las características del tratamiento con clozapina en los pacientes con SOC (tiempo promedio de tratamiento hasta el inicio o exacerbación de los síntomas y dosis promedio del tratamiento).
- Describir las características de los SOC (tipo y severidad).

III. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

El presente estudio tiene un diseño tipo revisión de alcance o *scoping review*, por su nombre en inglés, el cual es un tipo de síntesis de la evidencia científica. Se utilizó la metodología de *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-Scr) para guiar la estrategia de búsqueda (34), como se muestra en el **Anexo 1**.

3.2. Registro del protocolo

Se desarrolló un protocolo para esta revisión de alcance, el cual no se encuentra disponible en una base de datos pública; sin embargo, ha sido revisado y registrado en la Dirección Universitaria de Asuntos Regulatorios de la Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

3.3. Criterios de elegibilidad

3.3.1. Criterios de inclusión

- **Tipos de estudio**

Estudios observacionales descriptivos o analíticos, de corte transversal o longitudinal que reporten los SOC y que tengan una muestra representativa de la población de estudio, publicados en los idiomas de español, inglés, portugués y francés.

- **Participantes**

Se incluyeron estudios que cuentan con pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de algún tipo de esquizofrenia (CIE-10: F20.0 a F20.9, DSM-

5 295.90 o las correspondientes clasificaciones del DSM vigentes al año de publicación del estudio) en tratamiento con clozapina en cualquier presentación, a cualquier dosis y por cualquier cantidad de tiempo, sean pacientes en tratamiento ambulatorio u hospitalizados.

- **Medición de resultados**

Se incluyeron estudios con cualquier método de detección de síntomas obsesivo-compulsivos, sea por uso de escalas de síntomas obsesivo-compulsivos o por diagnóstico clínico.

- **Periodo de tiempo**

Se buscó toda la bibliografía existente por lo que no se incluyó un periodo de tiempo para el desarrollo de esta revisión de alcance.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Estudios de tipo ensayos clínicos, estudios de casos y controles, series de casos, reporte de casos, cartas al editor, editorial y estudios cualitativos.
- Imposibilidad de obtener estudios publicados por restricción de acceso.

3.4. Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de información el 22 de agosto del 2024 en las bases de datos bibliográficas PubMed, Lilacs, Scielo y Embase. Asimismo, se exploraron revisiones sistemáticas y narrativas para realizar una búsqueda complementaria por referencias.

3.5. Estrategia de búsqueda

Para la estrategia de búsqueda en esta investigación, se utilizó una variante del formato PICO llamada CoCoPo (Condición, Contexto, Población), con la cual se formuló la pregunta de investigación, tal como se detalla en la **Tabla 1**.

La búsqueda de estudios relevantes se realizó en las bases de datos bibliográficas descritas en la sección anterior. En PubMed, se emplearon términos de búsqueda basados en los *Medical Subject Headings* (MeSH) y términos libres relacionados; en Lilacs y Scielo, se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y términos libres relacionados. Los términos utilizados se combinaron utilizando operadores booleanos OR y AND. Finalmente, en Embase, se usaron los términos Emtree y se incorporaron términos libres relacionados. La estrategia de búsqueda completa se detalla en el **Anexo 2**.

3.6. Selección de fuentes de evidencia

Se utilizó el software de manejo de referencias *Rayyan QCR* (35) en el cual se introdujeron, almacenaron y seleccionaron los resultados de la búsqueda bibliográfica de cada base de datos. Se usó una carpeta separada por cada base de datos para conservar los resultados originales de la búsqueda. Luego, todas las carpetas se juntaron en una sola para proceder a la eliminación de artículos duplicados. Tres revisores trabajando en pares realizaron el filtro por títulos y resúmenes, posteriormente se trabajó en pares para realizar el filtro por artículo completo. Se resolvieron los desacuerdos de selección de estudios entre pares mediante discusión y consenso con un tercer revisor.

3.7. Proceso de recolección de datos

El proceso de recolección de datos y extracción de la información de cada estudio fue realizado por duplicado por dos investigadores de manera independiente, luego se compararon y resolvieron las discrepancias mediante consenso con la ayuda del tercer investigador. La información extraída de los estudios incluidos en la revisión fueron información general de los estudios y los resultados de interés. Estos son definidos en la siguiente sección.

3.8. Datos de la revisión

Información general

- Autor: Autor principal del estudio
- Título: Nombre del estudio en el idioma original de publicación
- Diseño: Diseño metodológico del estudio
- Población: Grupo de sujetos de interés de donde se extrae la muestra
- Objetivo: Objetivo principal del estudio
- País: País donde se llevó a cabo el estudio
- Idioma: Idioma en el que fue publicado el estudio

Resultados de interés

- Tamaño de muestra: Cantidad de pacientes incluidos en el estudio
- Edad promedio: Edad promedio en años de vida
- Sexo masculino (%): Porcentaje de varones dentro de la muestra estudiada
- Dosis promedio de clozapina en mg/d: Media de dosis de clozapina administrada a toda la muestra.

- Tiempo de tratamiento: Tiempo de tratamiento con clozapina en meses
- Prevalencia de SOC/TOC: Cantidad de pacientes con SOC/TOC en la muestra.
- Prevalencia SOC/TOC *de novo*: Cantidad de casos de SOC/TOC diagnosticados posteriormente al inicio de tratamiento con clozapina
- Prevalencia de exacerbación de SOC/TOC previos: Cantidad de pacientes con SOC/TOC exacerbado en la muestra.
- Escala: Escala utilizada para evaluar la presencia y severidad de SOC y el puntaje obtenido de acuerdo con la misma.
 - ***Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)***: Es una escala ampliamente utilizada para la evaluación de la severidad de los SOC y está compuesta por diez ítems, cinco relacionados a obsesiones y cinco a compulsiones con una puntuación de 0 (no presente) a 4 (síntomas extremos) que miden la gravedad y la interferencia de las obsesiones y compulsiones. La categorización del resultado se realiza según los puntos de corte, siendo de cero a siete puntos indicativo de sin manifestaciones clínicas; de ocho a 15 puntos, leve; de 16 a 23 puntos, moderado; de 24 a 31 puntos, severo; y de 32 a 40 puntos, extremo (36). Actualmente existen versiones adicionales, como el Y-BOCS-II, versión más extensa y detallada para mejorar la precisión al evaluar y monitorear la gravedad de los SOC (37).
 - ***Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (MOCI)***: Escala desarrollada para evaluar la presencia y severidad de SOC, compuesta en formato de cuestionario con respuestas dicotómicas de presente/no

presente. Cuenta con cuatro subescalas: comprobación (nueve ítems), limpieza (11 ítems), lentitud (siete ítems), y duda (siete ítems), con un puntaje total en un rango de cero puntos (ausencia de síntomas) a 30 puntos (máxima presencia de síntomas) (38).

- ***Obsessive-Compulsive Inventory (OCI)***: Escala diseñada para medir la presencia y la gravedad de los SOC. La escala consta de 42 ítems divididos en siete subescalas, cada una de las cuales mide un dominio específico de los síntomas: lavado, comprobación, duda, orden, obsesión, acumulación y neutralización. Cada ítem cuenta con una puntuación del 0 (nada) al 4 (extremo) (39).
- ***Obsessive-Compulsive Inventory - Revised (OCI-R)***: Versión revisada del *Obsessive-Compulsive Inventory*. Esta versión abreviada evalúa la presencia y severidad de los SOC en 18 ítems agrupados en seis subescalas (lavado, comprobación, orden, neutralización, acumulación y obsesiones), cada ítem cuenta con una puntuación de cero (no en lo absoluto) a cuatro (extremo) con una puntuación total del 0 al 72 (40).
- ***National Mental Health Institute Global Obsessive-Compulsive Scale (NIMH-GOCS)***: Escala que proporciona una medida global en un solo ítem para evaluar la severidad general del TOC en una puntuación que va de 1 (síntomas mínimos) a 15 (muy severos), caracterizada por su brevedad y simplicidad, cuenta con una validez convergente con el Y-BOCS (41, 42).

3.9. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos en la presente revisión de alcance fue evaluada mediante las herramientas de evaluación crítica del JBI (43). Esta herramienta se utiliza para determinar la validez, la relevancia y los sesgos potenciales de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas y otros tipos de síntesis de evidencia, como este estudio.

Cada herramienta del JBI, cuenta con una serie de preguntas según el tipo de estudio, en nuestro caso, como los estudios incluidos fueron de corte transversal, se utilizó el *JBI's Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies*.

3.10. Síntesis de resultados

Para sintetizar los resultados de nuestra revisión de alcance, agrupamos los estudios incluidos según los objetivos de la investigación y las características de los datos reportados. Resumimos los resultados de la siguiente manera: prevalencia de SOC, prevalencia de SOC *de novo*, prevalencia de exacerbación de SOC, características del tratamiento con clozapina (dosis y tiempo de duración), características de los SOC.

IV. Resultados

4.1. Resultados de búsqueda

Se realizó la búsqueda en las bases de datos mencionadas, encontrándose 613 resultados en PubMed, 160 resultados en LILACS, 699 resultados en Embase y 0 resultados en Scielo, con un total de 1 472 resultados. Estos resultados se importaron al programa de gestión bibliográfica Rayyan, donde el programa detectó 567 posibles duplicados, posteriormente se eliminaron 327 artículos que efectivamente eran duplicados mediante revisión manual.

Los 1 145 artículos restantes fueron evaluados por dos revisores de manera independiente para su selección de acuerdo con el título y resumen, como resultado de esta evaluación, se obtuvieron 26 artículos para su revisión completa. En la revisión por texto completo, se contactó a los autores de dos artículos seleccionados durante la fase de cribado por título y resumen; sin embargo, ambos artículos no pudieron ser obtenidos (44, 45), y diez fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente con 14 artículos. Cabe resaltar que, en la búsqueda complementaria por referencias, no se obtuvo ningún resultado (**Gráfico 1**).

4.2. Características generales de los estudios

Un total de 14 estudios fueron incluidos en esta revisión, de los cuales 13 fueron publicaciones en inglés y 1 en español, siendo el más antiguo de 1995 hasta el más reciente en 2024 (28, 31,46-57). Todos los estudios incluidos en la revisión tuvieron un diseño de corte transversal y realizados en los países de Alemania (n=1), Brasil (n=1), China (n=1), Estados Unidos (n=1), Italia (n=1), Irlanda (n=1), Perú (n=1),

Reino Unido (n=4), Singapur (n=1), Turquía (n=2). El objetivo principal de la mitad de los estudios fue determinar la prevalencia de SOC en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, la mitad restante lo reporta como parte de sus resultados (**Tabla 3**).

El método de recolección de datos en tres de los 14 estudios fue únicamente a través de historias clínicas (46, 50, 56), en un estudio se utilizó únicamente entrevistas a los pacientes (51), en seis estudios se utilizó historias clínicas además de entrevistas (28, 31, 47, 49, 52, 54) y, finalmente, en cuatro estudios se utilizó entrevistas, historias clínicas y análisis de muestras de sangre (48, 53, 55, 57), de los cuales tres fueron para determinar concentración plasmática de clozapina y uno para evaluar los genes de la muestra (57). Cabe resaltar que, dos de los estudios realizaron entrevistas no solo a los pacientes, sino también a los cuidadores o familiares (48, 53). Un total de diez estudios evaluaron registros médicos y/o pacientes de atención ambulatoria (31, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56), un estudio evaluó registros médicos de pacientes solo de hospitalización (46), dos estudios evaluaron registros médicos de pacientes de consultorio externo y hospitalización (50, 57) y un estudio no especifica si los registros médicos evaluados fueron de atención ambulatoria u hospitalización (28).

El número de participantes de los estudios se encontró en un rango de 49 a 196 participantes, la media de edades estuvo comprendida entre los 30 y 47 años con una mayor proporción de participantes del sexo masculino. En cuanto a las características del tratamiento con clozapina, la dosis media estuvo comprendida en

un rango de 196 - 525 mg/día y el tiempo de tratamiento estuvo en un rango de cinco a 210 meses.

Las muestras de los estudios revisados fueron diversas: en siete de ellos, se incluyeron únicamente a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina (28, 47, 48, 53, 54, 55, 56); mientras que en otros cuatro estudios, se incluyeron, además de pacientes con esquizofrenia, a pacientes con otros diagnósticos como el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno bipolar, el trastorno límite de la personalidad, la depresión psicótica y la psicosis no diferenciada (50, 52, 56, 57). Por otro lado, los tres estudios restantes, incluyeron a pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que fueron tratados además de clozapina con otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina, quetiapina, risperidona, etc. y antipsicóticos clásicos como el haloperidol (31, 49, 51).

4.3. Prevalencia general de SOC/TOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina

La prevalencia de SOC fue identificada en ocho de los 14 estudios (47, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57). Para evaluar la prevalencia general de SOC, se realizó una comparación entre las prevalencias reportadas en los ocho estudios. Las prevalencias observadas se encontraron dentro de un rango de 20% a 76%, con una media de $38,19 \pm 18,35$. Para proporcionar una medida de tendencia central y dispersión más robusta frente a la variabilidad de los datos se calculó la mediana 38,55% y el rango intercuartil (IQR) 21,8%.

En el diagrama de dispersión (**Gráfico 2**) se muestran las prevalencias de los ocho estudios. Se observa un valor atípico con una prevalencia del 76%, reportado por Ertugrul *et al.* (47), que se encuentra considerablemente por encima de la mayoría de los demás artículos. Asimismo, uno de los ocho estudios utilizó grupos comparadores de clozapina versus otro antipsicótico en su metodología: Sa *et al.* (49), además de clozapina, evaluó la prevalencia de SOC en pacientes en tratamiento con haloperidol, reportando prevalencias de 20% y 25% respectivamente.

La prevalencia general de TOC fue reportada en seis estudios (28, 48, 49, 51, 55, 57) (**Gráfico 3**). Esta se encontró dentro de un rango de 6,9% a 47,0%. La mediana fue 24,3% y el IQR 24,1%. Se muestra una comparación entre prevalencias generales de SOC y TOC en los estudios que reportaron dichos resultados (**Gráfico 4**).

Al evaluar los siete estudios que incluyeron únicamente pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina (28, 47, 48, 53-56), sin tomar en cuenta los estudios con presencia de grupos comparadores con uso de otros fármacos u otros diagnósticos clínicos, se muestra una prevalencia de SOC de 21,4% a 76%, con una mediana de 41%, IQR 7,6. Cuatro de estos estudios revisados reportan el uso concomitante de medicación (28, 47, 48, 53). Fernández-Egea *et al.* (28) evaluaron el uso de medicamentos con efectos potenciales sobre el TOC, incluyendo aripiprazol, ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN), y antidepresivos tricíclicos (ATC), denominados en el estudio como

"medicación anti-TOC". Los resultados indicaron que la prevalencia de TOC y la media de los puntajes OCI-R en pacientes que usaban medicación anti-TOC eran significativamente mayores en comparación con aquellos que solo tomaban clozapina (64% vs. 31%; $p = 0.001$) y ($24,6 \pm 13,2$ vs. $16,2 \pm 12,2$; $p = 0.001$). En el estudio de Ertugrul *et al.* (47), con una muestra de 50 pacientes, se reportó que diez estaban en tratamiento adyuvante con ISRS, de los cuales tres lo recibían para la comorbilidad de TOC y otros tres para la comorbilidad de depresión mayor. Por otro lado, en el estudio de Lin *et al.* (48) analizaron la prevalencia del uso de medicación que afecta las concentraciones de clozapina en sangre, incluyendo fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, paroxetina y ácido valproico. El análisis mostró que, de los 39 pacientes con SOC, 17 (43,6%) estaban tomando este tipo de medicación, mientras que solo 11 de los 63 pacientes sin SOC (17,5%) la usaban, evidenciando una diferencia significativa en las prevalencias. Además, Gürcan *et al.* (53) reportaron que 62 pacientes en su muestra estaban tomando inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), que incluían ISRS, ISRN y ATC. Los resultados mostraron que los pacientes que recibían IRS tenían una media de puntaje en la escala YBOCS significativamente más alta en comparación con aquellos que no tomaban estos medicamentos ($15 \pm 10,56$ vs. $8,25 \pm 8,43$; $p < 0.001$). Asimismo, el estudio informó que 31 pacientes tomaban otro antipsicótico además de clozapina, 11 tomaban benzodiacepinas y 16 tomaban antiepilépticos y/o estabilizadores del ánimo.

4.4. Prevalencia de SOC/TOC *de novo* en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina

En el análisis de la prevalencia de SOC *de novo*, se recopilaron datos de cinco estudios (Tabla 4). Estos datos muestran una variabilidad notable en la frecuencia de SOC *de novo* entre los estudios revisados. El rango de prevalencias observado varía desde 4,8% a 46,4%. La mediana fue 20% y el IQR 9%. Galvez-Bucollini *et al.* (31) evaluó la prevalencia de SOC *de novo* en el tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos.

Solo un estudio identificó la prevalencia de TOC *de novo* en sus participantes con un valor de 5,9% (48). Este estudio analizó la prevalencia de SOC/TOC inducido por clozapina y su correlación con la concentración de esta y sus metabolitos en el plasma a partir de una población de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina proveniente de consulta externa y *daycare clinic* en un centro psiquiátrico. Evaluó una muestra de 102 pacientes, siendo 39 pacientes con SOC y 63 pacientes sin SOC. Del grupo de pacientes con SOC se diagnosticó TOC en siete de estos.

4.5. Prevalencia de exacerbación de SOC/TOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina

Se identificaron dos estudios que reportaron la prevalencia de exacerbación de SOC en su muestra. El estudio de Lin *et al.* (48) mencionado anteriormente reporta una prevalencia de exacerbación de SOC del 10% y el estudio de Ertugrul *et al.* (47) reporta una prevalencia de 18%, este último evaluó la ocurrencia de SOC en una

muestra de 50 pacientes a partir de una población con esquizofrenia refractaria al tratamiento que había recibido por lo menos seis semanas de tratamiento con clozapina. El estudio realizado por Lin *et al.* (48) identificó dentro de su muestra un paciente que tuvo un empeoramiento en los síntomas de TOC, mostrando una prevalencia del 1,0%.

4.6. Evaluación de síntomas obsesivo-compulsivos

En cuanto a la forma en la que se definió SOC en los diferentes estudios, se observa una amplia variabilidad entre estos. Ghaemi *et al.* (46) definieron SOC o TOC de acuerdo con la definición del DSM-III-R según la revisión del historial médico del paciente. Galvez-Buccollini *et al.* (31) empleó las definiciones del DSM-IV para SOC y la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) para TOC. Ertugrul *et al.* (47) menciona que la información sobre la aparición o exacerbación de los SOC fue obtenida por entrevistas clínicas e historial médico sin brindar una definición operacional de SOC. Lin *et al.* (48) definió la presencia de SOC de acuerdo con el resultado de un cuestionario de tamizaje para síntomas obsesivos o compulsivos y, de presentar alguno de estos, se aplicó el Y-BOCS para definir su severidad. Sa *et al.* (49) define el SOC o TOC de acuerdo con la evaluación por dos psiquiatras expertos en el tema. Bleakley *et al.* (50) define TOC según las definiciones del DSM o CIE. Grassi *et al.* (51) definió TOC de acuerdo con la SCID y la presencia de SOC mediante el Y-BOCS sin brindar un punto de corte específico para estos. Doyle *et al.* (52), utilizó la escala OCI, para evaluar los SOC, pero no especifica el punto de corte. Fernandez Egea *et al.*, en sus dos estudios (28, 56), utilizó la escala OCI-R, considerando una puntuación total ≥ 21 , o ≥ 5 en cualquier

subescala, como SOC clínicamente significativos. En el estudio de Gürcan et al. (53), la presencia y la severidad de los SOC fueron evaluados a través del SCID y el Y-BOCS. Parkin et al. (54), utilizó el OCI-R con un punto de corte de 21 puntos para TOC. Seow et al. (55), realizó los diagnósticos psiquiátricos utilizando la SCID. Además, utilizó la Y-BOCS-II para evaluar la presencia y gravedad de los SOC en cada participante, donde la presencia de SOC se definió como una puntuación combinada de ≥ 1 . Por último, Morgenroth et al. (57), basó los puntos de corte para SOC/TOC en las puntuaciones de la Y-BOCS, en este, se definió un punto de corte de 8 para SOC ($Y-BOCS \geq 8$) y un punto de corte de 13 para TOC ($Y-BOCS \geq 13$).

En cuanto al uso de las escalas para la evaluación y medición de la severidad de los SOC, se reportan los siguientes hallazgos.

- **Y-BOCS:** Un total de seis estudios emplearon el Y-BOCS como instrumento para la evaluación de SOC (31, 48, 49, 51, 53, 57), siendo esta la escala más frecuentemente utilizada entre todos los estudios incluidos en la revisión. De estos seis estudios, se especifica en sus resultados la puntuación media total de 4 de ellos (48, 49, 51, 53), la cual se encuentra en el rango de $10,0 \pm 4,7$ a $21,5 \pm 6,69$.
- **Y-BOCS-II:** Un estudio empleó en su análisis a la escala Y-BOCS-II (55), estableciendo un punto de corte de ≥ 1 para la presencia de SOC, en este se encontró que el 21,4% de su muestra presentaron SOC, aunque no se detalla en sus resultados la puntuación media total.

- **MOCI:** Un estudio empleó esta escala como instrumento de medición de SOC (47), en este, se encontró una puntuación media de $18,6 \pm 7,6$ en los pacientes con SOC *de novo*/exacerbado inducido por clozapina.
- **OCI:** Un estudio (52) empleó esta escala en la medición de SOC, en este, se reporta una puntuación media de $41,0 \pm 30,6$ además de reportar las puntuaciones específicas de cada subescala en los pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina y las compara con un grupo de pacientes con diagnóstico de TOC.
- **OCI-R:** Tres estudios emplearon el OCI-R como instrumento de medición de SOC, en los que se encontró una puntuación media similar entre los estudios: $20,3 \pm 13,7$ (28); $19,0 \pm 13,4$ (54) y $18,4 \pm 13,6$ (56).
- **NIMH-GOCS:** Un estudio utilizó como instrumento de medición al NIMH-GOCS (48), además de incluir al Y-BOCS, en este, se obtuvo una puntuación media de $6,0 \pm 3,2$.

4.7. Características de los síntomas obsesivo-compulsivos

Un total de 7 estudios describen las características de los SOC en sus participantes (**Tabla 5**). En el estudio de Gálvez-Buccollini *et al.* (31), se describieron los SOC utilizando los ítems del Y-BOCS. En el grupo tratado con clozapina (56 participantes), las obsesiones más frecuentes fueron las de agresión (21,4%), diversas (17,9%) y de contaminación (16,1%). Al compararlas con el grupo bajo tratamiento con antipsicóticos clásicos (54 participantes), se encontró que las obsesiones de agresión fueron las únicas que mostraron una diferencia

estadísticamente significativa entre ambos grupos. En cuanto a las compulsiones, las más comunes en ambos grupos fueron las de limpieza y las diversas.

Ertugrul *et al.* (47) también evaluaron los tipos de SOC de acuerdo a las subescalas del MOCI, en este, encontraron que el puntaje en la subescala de comprobación fue significativamente más alto en el grupo cuyos SOC fueron iniciados o exacerbados por clozapina y en el grupo con SOC preexistente a comparación del grupo que, pese al tratamiento con clozapina, no desarrolló SOC significativos.

Doyle *et al.* (52) evalúa estos síntomas mediante el OCI y los compara en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina y pacientes con diagnóstico de TOC. Sus hallazgos reportan que 14 participantes (23%) del grupo con clozapina presentaron puntuaciones totales del OCI en un rango clínicamente significativo, aunque ninguna de las subescalas del OCI en este grupo alcanzó el rango clínicamente significativo. A pesar de ello, la subescala con el puntaje más alto en el grupo con clozapina fue la de duda.

Fernandez-Egea *et al.* (28), reporta los SOC de acuerdo con la escala OCI-R, en este estudio, se diferencia la puntuación total de los pacientes en tratamiento únicamente con clozapina (monoterapia) y los pacientes en tratamiento con clozapina más otros medicamentos (polifarmacia). La puntuación de las seis subescalas mostró una mayor severidad en el grupo de polifarmacia, con un puntaje de OCI-R total del 24.6 ($p=0.001$).

Gürçan *et al.* (53) a diferencia del resto de estudios que exploran las características de los SOC en sus muestras, realizó este análisis no solo mediante una escala (Y-BOCS), sino además mediante registros electrónicos o físicos y entrevistas clínicas, encontrando que las compulsiones de comprobación, tales como revisar cerraduras,

estufa u otros electrodomésticos, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con SOC inducido por clozapina.

Parkin *et al.* (54) evaluaron las subescalas del OCI-R y su relación con el impacto en el bienestar de los pacientes con SOC. Este encontró que las puntuaciones obtenidas en las subescalas de obsesiones y acumulación se relacionaron a un impacto nocivo en el bienestar de dichos pacientes.

Finalmente, Fernandez-Egea *et al.* (56) detalla los resultados de las subescalas del OCI-R y su asociación con la presencia de síntomas psicóticos, encontrando que los síntomas psicóticos en los pacientes con esquizofrenia se correlacionaron significativamente con la severidad de los SOC y con las subescalas de obsesiones y de comprobación.

4.8. Características del tratamiento

4.8.1. Dosis promedio de clozapina

La dosis promedio de clozapina en cada muestra estudiada fue reportada en diez de los 14 estudios, donde la dosis promedio se encontró en el rango de 196 a 525 mg/d. Mientras que en dos estudios, no reportaron la dosis en general, sino más bien, la de los pacientes que desarrollaron SOC, como el de Lin *et al.* (48) donde la dosis promedio para dichos pacientes fue de $305,1 \pm 157,2$ y el de Seow *et al.* (55) donde la dosis promedio para pacientes que desarrollaron SOC fue $337,5 \pm 165,3$ y la de los que desarrollaron TOC fue $325,0 \pm 148,5$. Finalmente, en dos estudios la dosis no fue reportada (**Tabla 4**).

4.8.2. Tiempo de tratamiento con clozapina

El tiempo promedio de tratamiento con clozapina en cada muestra estudiada fue reportado en 11 de los 14 estudios, donde el tiempo promedio se encontró en el rango de cinco a 210 meses de tratamiento (**Tabla 4**). Por otra parte, en el estudio de Seow *et al.* (55), no se reportó el tiempo de tratamiento en la muestra general; sino más bien, únicamente el tiempo de tratamiento de los pacientes que desarrollaron SOC, el cual fue $54,8 \pm 60,8$ meses y de los pacientes que desarrollaron TOC el cual fue $59,0 \pm 54,6$ meses. Finalmente, en los dos estudios restantes, el tiempo de tratamiento no fue reportado. Cabe mencionar que, en algunos casos, el tiempo fue convertido por los investigadores de años o días a meses para poder uniformizar la información, los cuales están marcados con un (*) en la **Tabla 4**.

4.8.3. Concentración plasmática de clozapina

La concentración plasmática de clozapina fue descrita en tres de los 14 estudios. En el estudio de Lin *et al.* (48), se reporta la concentración plasmática de la clozapina y sus metabolitos (norclozapina y clozapina-N-óxido), donde encontró que en los pacientes que desarrollaron SOC, la concentración fue mayor que los que no los desarrollaron: clozapina: 595,1 vs 433,5 ng/mL, norclozapina 266,4 vs 203,1 ng/mL, clozapina-N-óxido 59,6 vs 54,2 ng/mL.

En el estudio de Gürçan *et al.* (53), se reporta la concentración de clozapina y norclozapina de la muestra general del estudio, donde encontraron que la concentración de clozapina fue $828,11 \pm 445,5$ ng/mL, mientras que la de norclozapina fue $364,66 \pm 200,17$ ng/mL. Asimismo, este estudio divide la

muestra en tres grupos: el grupo A (pacientes que desarrollaron SOC *de novo* después del tratamiento con clozapina) presentó una concentración de la misma en $815,6 \pm 561,86$ ng/mL y de norclozapina en $362,21 \pm 198,77$ ng/mL, mientras que el un grupo B (pacientes que mantuvieron sus SOC sin cambios antes y después del uso de clozapina) presentó una concentración de clozapina en $856,54 \pm 432,93$ ng/mL y de norclozapina en $363,55 \pm 202,75$ ng/mL; por último, el grupo C (pacientes que no desarrollaron SOC), presentó una concentración de clozapina en $777,46 \pm 425,25$ ng/mL y de norclozapina en $363,31 \pm 206,64$ ng/mL. Cabe resaltar que, las diferencias entre las concentraciones de los tres grupos no fueron estadísticamente significativas.

Por último, el estudio de Seow *et al.* (55) reportó que la concentración de clozapina de los pacientes que desarrollaron SOC fue de $915,2 \pm 522,8$ ng/mL, mientras que la concentración de los que no desarrollaron SOC fue de $844,8 \pm 520,3$ ng/mL. Por otro lado, la concentración de los que desarrollaron TOC fue de $880,6 \pm 459,1$ ng/mL y de los que no, fue de $857,0 \pm 529,7$ ng/mL.

4.9. Impacto clínico de los síntomas obsesivo-compulsivos

Los estudios incluidos en la revisión también evaluaron el impacto clínico de los SOC en los pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina, Parkin *et al.* (54) evaluó el bienestar mental de los participantes a través del *Short Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale* (SWEMWBS), encontrando que la presencia de SOC se asociaba significativamente con un menor bienestar mental y que esta asociación negativa se mantuvo incluso al controlar los síntomas depresivos y psicóticos. Dentro de la evaluación de los tipos de SOC, se encontró que el

pensamiento obsesivo y comportamientos de acumulación tuvieron un efecto negativo en el bienestar mental de los participantes.

Por otro lado, Fernandez-Egea *et al.* (56) emplearon la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) para la evaluación de la severidad de los síntomas psicóticos en los pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina, encontrando que los síntomas psicóticos se correlacionaron significativamente con la severidad de los SOC y con las subescalas de obsesiones y compulsión de comprobación del OCI-R.

4.10. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó mediante el *JBI's Critical Appraisal Tools* (43). Los aspectos evaluados en cada estudio abordaron los criterios de inclusión de la muestra, la confiabilidad de la exposición fue medida, la existencia de factores de confusión, entre otros, las cuales se detallan en la **Tabla 2**.

V. Discusión

5.1. Prevalencia de los síntomas obsesivo-compulsivos

En esta revisión, se encontró que la prevalencia general de SOC tuvo una amplia variabilidad, mostrando un rango de 20% a 76%, una mediana de 38,55% y un rango intercuartil de 21,8% en ocho de los 14 estudios (47, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57). Comparativamente, otras revisiones también mostraron una amplia variabilidad en la prevalencia reportada: la revisión de Grillaut *et al.*, que evaluó una amplia gama de antipsicóticos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona), encontró que, en 18 estudios centrados exclusivamente en pacientes tratados con clozapina, la prevalencia de SOC varió entre el 6,9% y el 46,4%, incluyendo reportes y series de casos (26). Por otro lado, el estudio de Fonseka *et al.*, que incluyó 15 estudios exclusivamente con pacientes tratados con clozapina, reportó una prevalencia del 20% al 28% para el desarrollo de SOC *de novo* y del 10% al 18% para la exacerbación de SOC preexistentes, sin llegar a una conclusión clara sobre el desarrollo de SOC en general (27).

La variabilidad de la prevalencia de los estudios incluidos en esta revisión podría atribuirse a varios factores: en primer lugar, el tamaño de la muestra es una consideración clave; los 8 estudios evaluaron SOC en menos de 80 pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina, lo que podría limitar la precisión de sus estimaciones. En segundo lugar, las diferentes escalas utilizadas entre los estudios para evaluar la presencia de SOC pueden haber contribuido a esta variabilidad. Además, las características demográficas y clínicas de las poblaciones estudiadas podrían influir en las diferencias observadas. Por último, la variación en la dosis

media y la duración del tratamiento con clozapina entre los estudios podrían también haber afectado los resultados. Estos factores serán discutidos más detalladamente en las siguientes secciones. Es importante considerar que, en muchos casos, los pacientes que desarrollan SOC en el contexto de uso de clozapina son medicados con fármacos que puedan disminuir estos síntomas como IRS, ATC, etc. con el objetivo de obtener una mejoría clínica; sin embargo, se muestra en los estudios de Fernández-Egea *et al.*, Ertugrul *et al.*, Lin *et al.* y Gürcan *et al.* (28, 47, 48, 53) que el efecto sería el contrario, ya que, se observaron prevalencias y puntajes de escalas significativamente más altos en pacientes que utilizan fármacos que deberían disminuir los SOC. Es importante mencionar que, estos estudios no reportan la dosis, ni el tiempo de tratamiento con aquellos medicamentos, lo cual no permite un análisis detallado de la influencia de estos fármacos.

Además de los factores clínicos y demográficos, los factores genéticos podrían, también, desempeñar un papel crucial en la predisposición a desarrollar SOC en estos pacientes. El estudio de Morgenroth *et al.* (57), incluido en la revisión, investigó las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) en esta población, encontrando una correlación significativa entre las PRS relacionadas con el metabolismo de la clozapina y la aparición de SOC. Las PRS son sumas ponderadas de variantes genéticas para estimar el riesgo de una persona de desarrollar ciertos trastornos o enfermedades. En el contexto de dicho estudio, las PRS pueden ayudar a predecir la predisposición genética de los pacientes a desarrollar SOC/TOC. El estudio destaca que las variaciones en los genes relacionados con la metabolización de la clozapina, especialmente en la enzima CYP1A2, podrían modificar los niveles

plasmáticos del fármaco y, con ello, influir en la aparición de SOC/TOC. Esta perspectiva genética subraya la importancia de avanzar hacia un enfoque más personalizado en el tratamiento de la esquizofrenia, que tenga en cuenta tanto la predisposición genética como la respuesta metabólica a los antipsicóticos.

5.2. Descripción y evaluación de los síntomas obsesivo-compulsivos

5.2.1. Tipos de síntomas obsesivo-compulsivos

En los estudios incluidos en la revisión, se observó una diversidad de los tipos de SOC reportados por los pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina, siendo los más frecuentes las obsesiones de agresión, diversas y de contaminación (31) y las compulsiones de comprobación (47, 53). Por ejemplo, en el estudio de Gálvez-Buccollini *et al.* (31), se encontró que las obsesiones de agresión, las diversas y de contaminación fueron significativamente más prevalentes en pacientes tratados con clozapina en comparación con aquellos pacientes en tratamiento con antipsicóticos clásicos. Por otro lado, Fernandez-Egea *et al.* (56) exploraron la hipótesis de que los pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina tienden a desarrollar compulsiones de comprobación. Para ello realizaron un análisis exploratorio de la relación entre psicosis y comprobación excesiva, encontrando que, en la fase de remisión de psicosis, la severidad de las compulsiones de comprobación (medida con la escala OCI-R) se correlacionó con la dosis y la concentración plasmática de clozapina. Los hallazgos descritos destacan la importancia de realizar estudios que evalúen la evolución de los SOC a lo largo del tiempo y en diferentes fases del tratamiento para establecer una comprensión más clara de su desarrollo y manejo en pacientes con esquizofrenia

en tratamiento con clozapina facilitando así la identificación de estrategias de intervención más efectivas y personalizadas.

5.2.2. Severidad de los síntomas obsesivo-compulsivos

La literatura reporta diferentes escalas para la evaluación de los SOC compulsivos en la población general, las más ampliamente utilizadas son Y-BOCS y OCI-R, siendo la escala Y-BOCS la más utilizada para la medición de la severidad de SOC (37).

En la presente revisión, la severidad de los SOC fue evaluada principalmente entre los estudios mediante Y-BOCS, mostrando un rango entre los estudios de $10,0 \pm 4,7$ a $21,5 \pm 6,69$. Estas puntuaciones sugieren que los SOC pueden manifestarse de manera clínicamente significativa, desde leve hasta moderada, en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina (59). En relación a los estudios que emplearon la escala OCI-R, se encontró que las puntuaciones medias y sus desviaciones estándar correspondientes fueron similares (alrededor de 18 a 20 puntos), lo cual indica una sintomatología de severidad moderada de acuerdo a los puntos de corte establecidos para SOC (60).

5.2.3. Comparación entre monoterapia y polifarmacia

Es importante mencionar que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, pueden recibir más de un psicofármaco de acuerdo a la evaluación y síntomas de cada individuo, siendo los antipsicóticos la droga de elección para tratar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, además de combinarlo; por ejemplo, con un antidepresivo para tratar los síntomas negativos; una benzodiacepina para tratar

síntomas comórbidos de ansiedad o un estabilizador del ánimo en casos de inestabilidad significativa del estado del ánimo (61). En la práctica clínica, el uso de dos o más antipsicóticos es utilizado ampliamente, con una estimación del 10 al 20% de los pacientes ambulatorios con esquizofrenia y en hasta el 40% de los pacientes hospitalizados con esquizofrenia, aunque estos porcentajes pueden variar de acuerdo con la población de estudio (62). Esta práctica queda en evidencia al momento de analizar los estudios incluidos en la revisión, Fernández-Egea *et al.* (28), considera en su análisis el uso de medicación concomitante a la clozapina, donde mostraron mayores puntuaciones en las subescalas del OCI-R, en comparación con aquellos tratados únicamente con clozapina. Este hallazgo sugiere que la adición de otros medicamentos podría potenciar la aparición o la severidad de los SOC, lo que subraya la importancia de considerar la polifarmacia como un factor de riesgo en la evaluación y manejo de los SOC en pacientes con esquizofrenia. Cabe resaltar que este hallazgo podría tratarse de un factor confusor, ya que los pacientes que requieren más medicación concomitante, como aripiprazol, ISRS, ISRN o antidepresivos tricíclicos, podrían presentar de base un cuadro de SOC más severo. Esto implicaría que la adición de estos fármacos responde al intento de controlar dichos síntomas, y no necesariamente que la polifarmacia en sí misma cause un aumento de los SOC.

5.2.4. Impacto clínico de los síntomas obsesivo-compulsivos

Algunos estudios en la revisión también evaluaron el impacto clínico de los SOC en los pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina. Parkin *et al.* (54) , encontró que la presencia de SOC se asociaba significativamente con un menor

bienestar mental y que esta asociación negativa se mantuvo incluso al controlar los síntomas depresivos y psicóticos. Por otro lado, Fernandez-Egea *et al.* (56) encontró que los síntomas psicóticos se correlacionaron significativamente con la severidad de los SOC y con las subescalas de obsesiones y compulsión de comprobación del OCI-R. Estos hallazgos son consistentes con la literatura previa, como lo demuestra un metaanálisis realizado en 2009, el cual evaluó la asociación entre la severidad de los SOC y los síntomas psicóticos, encontrando que la presencia de SOC se asoció con una mayor gravedad de los síntomas psicóticos globales, positivos y negativos (63).

5.3. Características del tratamiento

5.3.1. Dosis y tiempo tratamiento con clozapina

Los estudios sobre la relación entre la dosis y el tiempo de tratamiento con clozapina y el desarrollo de SOC presentan resultados mixtos. En el estudio de Ghaemi *et al.* (46), no se encontró una relación significativa entre la dosis y el tiempo de tratamiento con el desarrollo de SOC/TOC; sin embargo, al comparar con el estudio de Baker *et al.* (64), se observó que la dosis de clozapina utilizada en el estudio de Ghaemi *et al.* (46) fue considerablemente menor ($291,2 \pm 183,9$ mg/día vs. 630 ± 145 mg/día) y el tiempo de tratamiento también fue más corto ($5,05 \pm 7,8$ meses vs. $7,0 \pm 5,2$ meses). Esta diferencia en la dosis fue estadísticamente significativa, sugiriendo que las dosis más altas de clozapina podrían estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar SOC, mientras que el tiempo de tratamiento no mostró una diferencia significativa en relación con los SOC (**Gráfico 5**).

Por otro lado, el estudio de Gálvez-Bucollini *et al.* (31) proporciona una perspectiva diferente. Al comparar los efectos del tratamiento con clozapina frente a antipsicóticos clásicos en la aparición de SOC, encontraron que el tiempo de tratamiento fue más prolongado en los pacientes que desarrollaron SOC en comparación con aquellos que no los desarrollaron ($50,0 \pm 55,2$ meses vs. $28,5 \pm 39,0$ meses). No obstante, en cuanto a la dosis de clozapina, no se halló una diferencia significativa. Esto sugiere que, en este caso, el tiempo de exposición a clozapina podría tener un papel más relevante que la dosis en la aparición de SOC.

Debido a esta discrepancia entre los diferentes estudios, Kim *et al.* (65), propone una hipótesis en la cual refiere que la relación entre la dosis y los SOC no sería lineal, sino más bien, en forma de U, la cual sería regida por los cambios relacionados con la dosis y la relación de ocupación del receptor 5HT2A/D2. Según esta hipótesis, tanto las dosis bajas como las altas de clozapina podrían estar asociadas con la aparición de SOC, pero a través de diferentes mecanismos. A dosis bajas, la clozapina puede saturar los receptores 5-HT2A más que los receptores D2, aumentando la proporción de ocupación de los receptores 5-HT2A/D2, lo que podría contribuir a la aparición de SOC. A dosis más altas, aunque la ocupación de los receptores D2 aumenta, la relación 5-HT2A/D2 disminuye, lo que podría reducir la aparición de SOC, aunque otros mecanismos podrían estar involucrados. Esta hipótesis destaca la necesidad de más investigaciones, preferiblemente ensayos controlados aleatorizados, para aclarar estos mecanismos. Además, cabe resaltar que, la dosis no es una manera adecuada

de medir la exposición a clozapina, ya que puede estar alterada por la adherencia al tratamiento y por varios factores que alteren su farmacocinética (28). En síntesis, los resultados sobre la dosis de clozapina y la aparición de SOC aún no están totalmente claros, por lo que se sugiere realizar estudios más detallados y con otro tipo de metodologías para comprobar estas teorías.

5.3.2. Concentración plasmática de clozapina

En el estudio de Lin *et al.* (48), se reporta la concentración plasmática de la clozapina y sus metabolitos (norclozapina y clozapina-N-óxido), donde se encontró que, en los pacientes que desarrollaron SOC, la concentración fue mayor que los que no los desarrollaron (clozapina: 595,1 vs 433,5 ng/mL, norclozapina: 266,4 vs 203,1 ng/mL, clozapina-N-óxido: 59,6 vs 54,2 ng/mL). Mediante una comparación de razón de probabilidades por cuartiles, se demostró que; a pesar de que no hubo diferencias significativas en la dosis brindada a ambos grupos, el grupo con mayor concentración plasmática de clozapina y norclozapina tuvo 4 veces más riesgo de desarrollar SOC. Mientras que no se encontró riesgo significativo con el último metabolito, la clozapina-N-óxido. Por otro lado, se observó que la concentración de clozapina y norclozapina era mayor en los pacientes que tenían tratamiento concomitante con otros fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los estabilizadores del ánimo, lo cual podría deberse a dichos fármacos; no obstante, se menciona la recomendación de realizar otro tipo de estudios para comprobar dicha teoría.

Por otro lado, los resultados de Lin *et al.* (48) contrastan con los de Seow *et al.* (55), quienes no encontraron una asociación significativa entre la concentración

plasmática de clozapina y el desarrollo de SOC o TOC en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina. Esta discrepancia puede deberse a diferencias en el diseño del estudio, la metodología empleada, el tamaño de la muestra o la variabilidad en las características de los pacientes estudiados. Estas diferencias en los hallazgos subrayan la necesidad de más investigación para entender mejor la relación entre la concentración plasmática de clozapina y la aparición de SOC en pacientes con esquizofrenia.

Cabe resaltar que diferentes factores pueden afectar la concentración plasmática de clozapina en el cuerpo, tales como el índice de masa corporal, ser fumador, medicación concomitante, etc. (66). En el estudio de Lin *et al.* (48), se realizó la comparación entre la concentración plasmática de clozapina entre pacientes no fumadores y fumadores; encontrando que, en el segundo grupo, la concentración plasmática de clozapina y norclozapina disminuye drásticamente: clozapina de $549,3 \pm 328,6$ a $387,2 \pm 234,9$ y norclozapina de $235,9 \pm 135,8$ a $210,0 \pm 126,4$; estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios que también evaluaron el efecto del tabaquismo en la concentración plasmática de la clozapina (66, 67).

En conclusión, los estudios sobre la concentración plasmática de clozapina y el desarrollo de SOC/TOC deben tener en cuenta los factores intrínsecos de los participantes como, por ejemplo, el hábito de fumar, ya que estos factores pueden influir significativamente en los niveles plasmáticos de clozapina y sus metabolitos, como se ha demostrado en los estudios mencionados. La variabilidad observada en los resultados de diferentes investigaciones resalta la necesidad de

considerar y controlar estos factores en futuros estudios para obtener conclusiones más precisas y aplicables a la práctica clínica.

5.4. Fortalezas y limitaciones

Una de las principales fortalezas de la presente revisión es el uso de distintas bases de datos para la búsqueda de los estudios a incluir, así como la inclusión de estudios provenientes de diversos países, lo que enriquece la diversidad geográfica de la muestra analizada. Otra fortaleza a destacar es que la presente revisión no se limitó a reportar únicamente la prevalencia de los SOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina; sino que, además, se exploró las características del tratamiento, los tipos y severidad de los síntomas y su relación con la dosis y la concentración plasmática.

Una de las limitaciones principales de esta tesis fue la heterogeneidad de los estudios incluidos, lo que dificultó la comparación directa entre ellos y la síntesis de los resultados mediante metaanálisis. La falta de estudios prospectivos también representó una restricción significativa, limitando la capacidad de establecer relaciones causales robustas. Otra limitación relevante fue que algunos estudios incluyeron participantes que recibían más de un medicamento aparte de clozapina, lo que pudo confundir la asociación específica entre clozapina y SOC. Finalmente, el tamaño reducido de la muestra en ciertos estudios limitó la potencia estadística de los análisis y la generalización de los resultados.

5.5. Recomendaciones

Los hallazgos reportados en el presente estudio destacan la importancia de monitorear los SOC (ya sea la aparición nueva de estos o su exacerbación) en pacientes con esquizofrenia que se encuentren en tratamiento con clozapina. Dado el amplio rango de prevalencias reportadas, es crucial que los médicos tratantes tengan en consideración la posibilidad de que los SOC puedan surgir o aumentar durante el tratamiento con clozapina y; por lo tanto, considerar estrategias de manejo individualizadas para estos pacientes.

Para futuras investigaciones, se sugiere la realización de estudios longitudinales prospectivos que evalúen la evolución de los SOC en esta clase de pacientes, considerando el uso de herramientas estandarizadas para la medición de SOC y controlando en su análisis otros factores que afectan esta relación como el uso concomitante de otros fármacos (antipsicóticos, antidepresivos, etc), la dosis, el tiempo de tratamiento y la concentración plasmática de clozapina, así como factores individuales como la genética y el hábito de fumar. La relación entre la dosis y el tiempo de tratamiento con clozapina y el desarrollo de SOC es compleja y no completamente comprendida. Mientras algunos estudios sugieren que dosis más altas de clozapina podrían estar asociadas con un mayor riesgo de SOC, otros encuentran que el tiempo de tratamiento puede ser un factor más relevante. La hipótesis de la relación en forma de U entre dosis y SOC destaca la necesidad de más investigaciones para aclarar estos mecanismos. Estas investigaciones contribuirán a un mejor entendimiento de la relación entre clozapina y los SOC y,

en última instancia, optimizar el manejo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

VI. Conclusiones

La prevalencia de SOC en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina muestra una amplia variabilidad con un rango que oscila entre el 20% y el 76% y una mediana de aproximadamente 37.9%. Esta variabilidad puede atribuirse a diferencias en el tamaño de muestra, metodologías de evaluación, características demográficas y clínicas de las poblaciones estudiadas, así como a la variación en las dosis y duración del tratamiento con clozapina. A pesar de las diferencias, los estudios sugieren que la clozapina, al ser un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, podría contribuir al desarrollo de SOC debido a su impacto en la regulación serotoninérgica, aunque es importante recalcar que el mecanismo de acción no está completamente claro, ya que puede verse afectado por diferentes factores.

Los tipos más frecuentes de SOC reportados incluyen obsesiones de agresión y de comprobación. Las escalas de evaluación, como la Y-BOCS y OCI-R, muestran que la severidad de los SOC en esta población puede variar desde leve hasta moderada. Los pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina que también reciben polifarmacia tienden a mostrar puntuaciones más altas en las escalas de SOC, sugiriendo que el uso concomitante de otros medicamentos podría influir en la severidad de los SOC. El impacto clínico de los SOC es significativo, afectando negativamente el bienestar mental y correlacionándose con una mayor severidad de los síntomas psicóticos.

Además, la concentración plasmática de clozapina parece tener un papel importante, con estudios que sugieren que mayores concentraciones están asociadas

con un mayor riesgo de SOC, aunque los resultados no son uniformes y pueden estar influenciados por factores personales de cada paciente.

VII. Referencias bibliográficas

1. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management: updated edition 2014. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. (NICE Clinical Guidelines, No. 178.) 2, Psychosis and schizophrenia in adults. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333029/>
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Mar. (NICE Clinical Guidelines, No. 178.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>
3. Manassa H, Rehman B, Rizvi A, Chapman J. Schizophrenia. [Actualizado el 23 de febrero de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2024—. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
4. McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, et al. Treatments for schizophrenia in adults: a systematic review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Oct. (Comparative Effectiveness Review, No. 198). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487628/>
5. Vílchez Salcedo LA, Turco Arévalo E, Varillas Marín RA, Salgado Valenzuela CA, Salazar de la Cruz M, Huamán Sánchez K, et al. El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia: Guía de práctica clínica basada en evidencia de un hospital especializado en salud

mental del Ministerio de Salud del Perú. *An Fac Med.* 2019;80(3):389-96.
Disponibile en: <https://dx.doi.org/10.15381/anales.803.1686>

6. Pike E, Leiknes KA, Wisløff T, Ringerike T, Klemp M. Efficacy and safety of first-generation and second-generation antipsychotic drugs for schizophrenia in adults. An overview of systematic reviews [Internet]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2009. (Rapport, 08).
Disponibile en: <https://www.fhi.no/en/publ/2009-and-older/efficacy-and-safety-of-first-generation-and-second--generation-anti-psychot/>
7. Mayoral-van Son J, de la Foz VO-G, Martinez-Garcia O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(4):492-500. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09540>
8. Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, Fagiolini A, Howes OD, Seppälä N, Correll CU. Overcoming the barriers to identifying and managing treatment-resistant schizophrenia and to improving access to clozapine: a narrative review and recommendation for clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;84:35-47. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.04.012. Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X24000956>
9. Diniz E, Fonseca L, Rocha D, Trevizol A, Cerqueira R, Ortiz B, et al. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and

- correlates. *Rev Bras Psiquiatr.* 2023;45(5):448-58. doi: 10.47626/1516-4446-2023-3126
10. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine.* 2016;46(15):3231–40. doi:10.1017/S0033291716002014
 11. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KAB, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37(3):257-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150561/>
 12. Sadock BJ, Sadock VA. Trastorno obsesivo-compulsivo. En: Kaplan & Sadock. *Sinopsis de psiquiatría.* 11a ed. La Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 918-961.
 13. Velloso PS, Vicario AF-C. Trastorno obsesivo compulsivo. *Medicine [Internet].* 2015;11(84):5008–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.07.010>
 14. Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol [Internet].* 2013;4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
 15. Beduin AAS, Swets M, Machielsen M, Korver N. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(11):1395–402. doi: 10.4088/jcp.11m07164
 16. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from

- a multispeciality tertiary care centre. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2015;15:56–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2015.05.002>
17. American Psychiatric Association. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association Publishing; 2020.
18. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017;174(3):216–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919182/>
19. Dragoi AM, Radulescu I, Năsui BA, Pop AL, Varlas VN, Trifu S. Clozapine: An Updated Overview of Pharmacogenetic Biomarkers, Risks, and Safety-Particularities in the Context of COVID-19. *Brain Sci*. 2020 Nov 11;10(11):840. doi: 10.3390/brainsci10110840. PMID: 33187329; PMCID: PMC7697202.
20. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2477-2482. doi:10.1007/s00277-020-04215-y [PubMed 32815018]
21. Wills KH, Behan SJ, Nance MJ, Dawson JL, Polasek TM, Hopkins AM, van Dyk M, Rowland A. Combining Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Modelling Deconvolutes Physiological and Environmental Sources of Variability in Clozapine Exposure. *Pharmaceutics*. 2021 Dec 27;14(1):47. doi:

10.3390/pharmaceutics14010047. PMID: 35056943; PMCID: PMC8779032

22. Schirmbeck F, Rausch F, Englisch S, Eifler S, Esslinger C, Meyer-Lindenberg A, et al. Differential effects of antipsychotic agents on obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(4):349-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0269881112463470>
23. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41:2361–73. doi: 10.1017/S0033291711000419.
24. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs.* 2004;18(14):989-1010.
25. Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *Br J Pharmacol.* 2012 Mar;165(5):1543-55. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x.
26. Grillault Laroche D, Gaillard A. Induced obsessive-compulsive symptoms (OCS) in schizophrenia patients under atypical antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. *Psychiatry Res.* 2016 Dec 30;246:119-128. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.031.
27. Fonseka TM, Richter MA, Müller DJ. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the

- experimental literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16: 510.
doi:10.1007/s11920-014-0510-8
28. Fernandez-Egea E, Worbe Y, Bernardo M, Robbins TW. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Psychol Med.* 2018 Dec;48(16):2668-2675. doi: 10.1017/S003329171800017X. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29455687; PMCID: PMC6236440.
29. Cardinal RN, Savulich G, Mann LM, Fernández-Egea E. Association between antipsychotic/antidepressant drug treatments and hospital admissions in schizophrenia assessed using a mental health case register. *NPJ Schizophr* [Internet]. 2015;1(1):1–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/npjSchz201535>
30. Burk BG, DiGiacomo T, Polancich S, Pruett BS, Sivaraman S, Birur B. Antipsychotics and obsessive-compulsive disorder/obsessive-compulsive symptoms: A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system. *Acta Psychiatr Scand.* 2023 Jul;148(1):32-46. doi: 10.1111/acps.13567. Epub 2023 May 17. PMID: 37194481.
31. Gálvez-Buccollini JA, Fiestas F, Herrera P, Vega-Dienstmaier JM, Guimas B, Mazzotti G. Síntomas obsesivo-compulsivos en esquizofrenia durante el tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32(4):211-5.
32. Kim DD, Barr AM, Lu C, Stewart SE, White RF, Honer WG, et al. Clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms and their

- management: A systematic review and analysis of 107 reported cases. *Psychother Psychosom.* 2020;89: 151–160. doi:10.1159/000505876
33. Biriá M, Huang FX, Worbe Y, Fineberg NA, Robbins TW, Fernández-Egea E. A cross sectional study of impact and clinical risk factors of antipsychotic-induced OCD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Aug;29(8):905-913. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.06.006.
34. Scoping — [Internet]. PRISMA statement. [citado el 02 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/scoping>
35. Shanaa A. Rayyan – intelligent systematic review [Internet]. Rayyan. Rayyan Systems; 2021 [citado el 02 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai>
36. Steketee G, Frost R, Bogart K. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: interview versus self-report. *Behav Res Ther.* 1996;34(8):675-84.
37. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH, Larson MJ, Murphy TK, Goodman WK. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale--Second Edition. *Psychol Assess.* 2010;22(2):223-32. doi: 10.1037/a0018492.
38. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther.* 1977;15(5):389-95. doi: 10.1016/0005-7967(77)90042-0.
39. Foa EB, Kozak MJ, Salkovskis PM, Coles ME, Amir N. The validation of a new obsessive-compulsive disorder scale: the Obsessive-Compulsive Inventory. *Psychol Assess.* 1998;10:206-14.

40. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess.* 2002;14(4):485-96.
41. Benito K, Storch EA. Assessment of obsessive-compulsive disorder: Review and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(2):287-98. doi: 10.1586/ern.10.195.
42. Kim SW, Dysken MW, Kuskowski M, Hoover KM. The Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y–BOCS) and the NIMH Global Obsessive Compulsive Scale (NIMH-GOCS): a reliability and validity study. *Int J Meth Psychiatr Res.* 1993;3:37-44.
43. Jbi.global. [citado el 02 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
44. de Haan L, Linszen DH, Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 1999 Jun 30;60:460-4.
45. Cai J, Zhang W, Yi Z, Lu W, Wu Z, Chen J, et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Psychopharmacology.* 2013;230(1):49-55. doi: 10.1007/s00213-013-3137-2.
46. Ghaemi SN, Zarate CA Jr, Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: a retrospective chart review. *Compr Psychiatry.* 1995;36(4):267-70. doi: 10.1016/s0010-440x(95)90071-3.

47. Ertugrul A, Anil Yagcioglu AE, Eni N, Yazici KM. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59(2):219-22. doi: 10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x.
48. Lin SK, Su SF, Pan CH. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit.* 2006;28(3):303-7. doi: 10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80.
49. Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry.* 2009;50(5):437-42. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.11.005.
50. Bleakley S, Brown D, Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2011;1(6):181-8. doi: 10.1177/2045125311425971.
51. Grassi G, Poli L, Cantisani A, Righi L, Ferrari G, Pallanti S. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics. *CNS Spectr.* 2014;19(4):340-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1092852913000795>
52. Doyle M, Chorcorain AN, Griffith E, Trimble T, O'Callaghan E. Obsessive compulsive symptoms in patients with schizophrenia on clozapine and with obsessive compulsive disorder: a comparison study. *Compr Psychiatry.* 2014 Jan;55(1):130-6. doi:10.1016/j.comppsy.2013.09.001. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24209980.

53. Gürcan G, Şenol ŞH, Yağcıoğlu AEA, Ertuğrul A. Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms. *Psychiatry Res.* 2021 Feb;296:113665. doi:10.1016/j.psychres.2020.113665. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465593.
54. Parkin K, Chen S, Biria M, Plaistow J, Beckwith H, Jarratt-Barnham I, et al. Clozapine-related obsessive-compulsive symptoms and their impact on wellbeing: a naturalistic longitudinal study. *Psychol Med.* 2023;53(7):2936-45. <https://doi.org/10.1017/S003329172100492X>
55. Seow JGHC, Tan DHY, See YM, Yee JY, Ng BT, Tang C, et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in clozapine-treated schizophrenia. *Span J Psychiatry Ment Health.* 2023. doi:10.1016/j.sjpmh.2023.10.001.
56. Fernandez-Egea E, Chen S, Sangüesa E, Gassó P, Biria M, Plaistow J, et al. The role of psychosis and clozapine load in excessive checking in treatment-resistant schizophrenia: longitudinal observational study. *Br J Psychiatry.* 2024;224(5):164-9. doi:10.1192/bjp.2024.30.
57. Morgenroth CL, Kleymann P, Ripke S, Awasthi S, Wagner E, Oviedo-Salcedo T, et al. Polygenetic risk scores and phenotypic constellations of obsessive-compulsive disorder in clozapine-treated schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2024;274:181-93. doi:10.1007/s00406-023-01593-y.
58. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: insight into pathomechanisms facilitates treatment. *Adv Med.* 2014:1-18.

59. Wootton BM, Tolin DF. Obsessive–compulsive disorder. In: Friedman HS, editor. *Encyclopedia of Mental Health*. 2nd ed. Academic Press; 2016. p. 227-31. doi: 10.1016/B978-0-12-397045-9.00090-2.
60. Abramovitch A, Abramowitz JS, Riemann BC, McKay D. Severity benchmarks and contemporary clinical norms for the Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R). *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2020;27(100557):100557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocrd.2020.100557>
61. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(3):183-192. doi:10.1111/bcpt.13384.
62. Lähtenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*. 2021;81(11):1273-1284. doi:10.1007/s40265-021-01556-4.
63. Cunill R, Castells X, Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):70-82.
64. Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW, Steingard S, Christ MAG, Schooler NR. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:439-442.
65. Kim DD, Barr AM, Stewart SE, White RF, Honer WG, Procyshyn RM. Relationship between clozapine dose and severity of obsessive-compulsive symptoms. *Med Hypotheses*. 2021 Mar;148:110506. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110506. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33515917.

66. Iglesias García C, Iglesias Alonso A, Bobes J. Variaciones en las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10(4):192-6. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.06.002.
67. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99(Suppl) doi:10.1007/BF00442581.

VIII. Tablas y gráficos

Tabla 1: Formato CoCoPo

Formato CoCoPo	
Condición	Síntomas obsesivo-compulsivos
Contexto	Prevalencia
Población	Pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina
Pregunta de investigación	¿Cuál es la prevalencia de síntomas-obsesivo compulsivos en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina?

Tabla 2: Evaluación de la calidad metodológica

#	Autor	<i>Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?</i>	<i>Were the study subjects and the setting described in detail?</i>	<i>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</i>	<i>Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?</i>	<i>Were confounding factors identified?</i>	<i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i>	<i>Were the outcomes measured in a valid and reliable way?</i>	<i>Was appropriate statistical analysis used?</i>	<i>Overall appraisal</i>
		¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	¿Se describieron detalladamente los sujetos y el entorno del estudio?	¿La exposición fue medida de manera válida y confiable?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estandarizados para medir la afección?	¿Se identificaron factores de confusión?	¿Se usaron estrategias para abordar los factores de confusión?	¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	Valoración global
1	Ghaemi et al. 1995	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Incluir
2	Gálvez-Buccollini et al. 2004	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No aplica	Sí	Sí	Incluir
3	Ertugrul et al. 2005	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No aplica	Sí	Sí	Incluir
4	Lin et al. 2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
5	Sa et al. 2009	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluir
6	Bleakley et al. 2011	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No aplica	Sí	Sí	Incluir

7	Grassi et al. 2013	Sí	Incluir								
8	Doyle et al. 2014	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Incluir
9	Fernandez-Egea et al. 2018	Sí	Incluir								
10	Gürçan et al. 2021	Sí	Incluir								
11	Parkin et al. 2022	Sí	Incluir								
12	Seow et al. 2023	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Incluir
13	Fernandez-Egea et al. 2024	No	Sí	Incluir							
14	Morgenroth C. et al. 2024	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Incluir

Tabla 3: Características generales de los estudios

Autor	Título	Diseño	Población	Objetivo	País	Idioma
Ghaemi et al. 1995	Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: A retrospective chart review	Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo	Historias clínicas de pacientes admitidos a un hospital antes del 1 de Julio de 1992 que empezaron tratamiento con clozapina	Ocurrencia de síntomas obsesivo-compulsivos durante el tratamiento con clozapina	Estados Unidos	Inglés
Gálvez-Buccollini et al. 2004	Síntomas obsesivo-compulsivos en esquizofrenia durante el tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos	Estudio analítico de corte transversal	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina o algún antipsicótico clásico atendidos en consultorio externo del INSM desde diciembre 2002 a enero del 2003	Prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos <i>de novo</i> en pacientes en tratamiento con clozapina vs antipsicóticos clásicos	Perú	Español
Ertugrul et al. 2005	Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients	Estudio descriptivo de corte transversal	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que han recibido por lo menos 6 semanas de tratamiento con clozapina	Ocurrencia de síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina	Turquía	Inglés
Lin et al. 2006	Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms	Estudio descriptivo de corte transversal	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina provenientes de consulta externa y unidad de cuidados diurnos de un centro psiquiátrico durante un año	Incidencia de SOC/TOC inducido por clozapina y su correlación con la concentración plasmática de clozapina y sus metabolitos en pacientes con esquizofrenia	China	Inglés
Sa et al. 2009	Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol	Estudio analítico de corte transversal	Pacientes de consultorio externo del Instituto de Psiquiatría del Hospital Clínico de la Universidad de Sao Paulo con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina o haloperidol entre Julio y diciembre del 2006	Prevalencia y severidad de SOCs y TOC en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina o haloperidol	Brasil	Inglés
Bleakley et al.	Does clozapine cause or	Estudio descriptivo	Pacientes registrados en tratamiento con	Investigar la relación entre el	Reino	Inglés

2011	worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review	de corte transversal retrospectivo	clozapina por al menos un año en el área de Southampton, Reino Unido	tratamiento con clozapina y la presencia SOC	Unido	
Grassi et al. 2013	Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics	Estudio descriptivo de corte transversal	Pacientes en tratamiento con clozapina u otro antipsicótico atípico (olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, amisulprida y paliperidona) pertenecientes al consultorio externo de clozapina de la Universidad de Florencia que cumplieran los criterios diagnósticos para esquizofrenia según el DSM-IV	Tasa de prevalencia del TOC e hipocondría en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos (AAPs)	Italia	Inglés
Doyle et al. 2014	Obsessive compulsive symptoms in patients with Schizophrenia on Clozapine and with Obsessive Compulsive disorder: A comparison study	Estudio analítico de corte transversal	Pacientes registrados en un servicio de monitoreo de clozapina en una comunidad suburbana con una población de 175,000 personas Pacientes referidos a terapia cognitivo conductual por TOC	Perfil de SOC de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina y compararlo con pacientes con TOC	Irlanda	Inglés
Fernandez-Egea et al. 2018	Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia	Estudio descriptivo de corte transversal	Registros clínicos electrónicos de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina en el Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust	Prevalencia, perfil clínico y factores asociados al TOC en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina	Reino Unido	Inglés
Gürçan et al. 2021	Clinical risk factors, phenomenology and the impact of clozapine induced obsessive compulsive symptoms	Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo	Pacientes del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Medicina Hacettepe con diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV, a través de entrevistas e historias clínicas	Factores de riesgo clínicos, fenomenología y el impacto de los SOC's inducidos por clozapina en pacientes con esquizofrenia	Turquía	Inglés

Parkin et al. 2022	Clozapine-related obsessive-compulsive symptoms and their impact on wellbeing: a naturalistic longitudinal study	Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo	Se usó la base de datos de clínica e investigación para pacientes con esquizofrenia persistente en tratamiento con clozapina de la Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust	Bienestar y funcionamiento general en función a la severidad de SOC	Reino Unido	Inglés
Seow et al. 2023	Obsessive-compulsive symptoms and disorder in clozapine-treated schizophrenia	Estudio descriptivo de corte transversal	Pacientes del Instituto de Salud Mental (IMH) de Singapur con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina sin cambios en su prescripción en las últimas dos semanas	Prevalencia de SOC y TOC y examinar los potenciales factores de riesgo en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina	Singapur	Inglés
Fernandez-Egea et al. 2024	The role of psychosis and clozapine load in excessive checking in treatment-resistant schizophrenia: longitudinal observational study.	Estudio descriptivo de corte transversal	Se usó la base de datos de la Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust	Investigar la interacción entre la psicosis, la dosis de clozapina y los síntomas obsesivo-compulsivos	Reino Unido	Inglés
Morgenroth et al. 2024	Polygenetic risk scores and phenotypic constellations of obsessive-compulsive disorder in clozapine-treated schizophrenia.	Estudio descriptivo de corte transversal	Departamento de Psiquiatría y Neurociencias de la Charité – Universitätsklinikum, Berlín y el Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia del Hospital Universitario de Múnich (LMU Múnich) en pacientes hospitalizados y ambulatorios, desde mayo 2017 a marzo 2020	Analizar la prevalencia de SOC y TOC en pacientes en tratamiento con clozapina y encontrar posibles correlaciones con diferentes fenotipos	Alemania	Inglés

Tabla 4: Resumen de resultados de los estudios

Autor	Tamaño de muestra (n)	de	Edad promedio (DS)	Sexo masculino (%)	Dosis promedio de clozapina en mg/d (DS)	Tiempo de tratamiento con clozapina en meses (DS)	Prevalencia de SOC/TOC	Prevalencia de SOC/TOC de novo	Prevalencia de exacerbación de SOC/TOC previos	Escala utilizada y puntaje de acuerdo a escala (DS)
Gürcan et al.	Total: 122 Grupo A: 54 desarrollaron SOC <i>de novo</i> Grupo B: 41 SOC preexistente Grupo C: 26 sin SOC		Total: 41,4 (10,65) Grupo A: 42,39 (10,17) Grupo B: 38,37 (10,52)	Total: 65 (53,3%) Grupo A: 32 (59,3%) Grupo B: 23 (56,1%)	Total: 381,35 (163,69) Grupo A: 393,06 (182) Grupo B: 351,22 (156,72)	Total: 110,08 (66,74) Grupo A: 120,04 (63,4) Grupo B: 103,48 (65,42)	-	Grupo A: 54 (44,3%)	-	Y-BOCS: Grupo A: 13,74 (9,17) Grupo B: 16,66 (8,67)
Sa et al.	Total: 60 CLZ: 40 HAL: 20		CLZ: 35,15(8,87) HAL: 33,3(10,12)	Total: 45 (75%) CLZ: 31 (77,5%) HAL: 14 (70%)	-	-	SOC: CLZ: 8 (20%) HAL: 5 (25%) TOC: CLZ 8: (20%) HAL: 2 (10%)	-	-	Y-BOCS (SOC+TOC): CLZ: 21,5(6,69) HAL: 12,71(7,99)

Grassi et al.	Total: 60 CLZ: 30 AA: 30	Total: - CLZ: 39,87 (9,95) AA: 47,60 (10,30)	Total: 34 (56,7%) CLZ: 17 (56,7%) AA: 17 (56,7%)	-	CLZ: 72,84 (44,04)	SOC: - TOC: CLZ: 11 (36,7%) AA: 5 (16,7%)	-	-	Y-BOCS: CLZ: 10,90 (9,18) AA: 5,90 (8,31)
Lin et al.	Total: 102 Sin SOCs: 63 SOCs: 39	Total: 37,9 (9,3) Sin SOCs: 37,1(9,5) SOCs: 39,1(9,0)	Total: 59 (57,8%) Sin SOCs: 268,9(110,1) SOCs: 305,1(157,2)	Total: - Sin SOCs: 268,9(110,1) SOCs: 305,1(157,2)	Total: 65,9 (39,5) Sin SOCs: 56,1(40,6) SOCs: 81,8(32,2)	SOC: 39 (38,2%) TOC: 7 (6,86%) *	SOC: 29 (28%) TOC*: 6 (5,88%)	SOC: 9,8% (10) TOC*: 1 (0,98)	SOC: Y-BOCS: 10,0 (4,7) NIMH-GOCS: 6,0 (3,2)
Gálvez-Bucollini et al.	Total: 110 CLZ: 56 AC: 54	Total: - CLZ: 30,04(6,69) AC: 33,63(10,87)	Total: 83 (75,5%) CLZ: 47 (83,9%) AC: 36 (66,6%)	Total: 196,01 (96,43)	Total: 34,66 (23,92)	-	SOC: CLZ: 26 (46,4%) AC: 11 (20,4%)	-	Y-BOCS: -
Morgenroth et al.	Total: 91 EZQ: 77	Total: 42,77 (10,57) EZQ: -	Total: 79 (63,2%) EZQ: -	Total: 244,03 (143,74)	Total: 117,6 (106,8)*	SOC: EZQ: 30 (38,9%) TOC: EZQ: 22 (28,57%*)	-	-	Y-BOCS: -

Seow et al.	159	SOCs: 36,4 (10,0)	102 (64,2%)	SOCs: 337,5 (165,3)	SOCs: 54,83 (60,8)	SOCs: 34 (21,4%)	-	-	Y-BOCS-II
		TOC: 36,8 (8,7)		TOC: 325,0 (148,5)	TOC: 59,03 (54,6)	TOC: 20 (12,6%)			
Doyle et al.	EZQ + CLZ: 62	EZQ + CLZ: 38,32	EZQ + CLZ: 42 (70%)	EZQ + CLZ: 385,6 (140,2)	-	SOC: 14 (23%)	SOC: 12 (19%)	-	OCI: EZQ+CLZ: 41,04 (30,59) TOC: 71,77(29,56)
	TOC: 35	TOC: 38,94	TOC: 16 (45,7%)						
Fernandez-Egea et al. 2018	118	44,3 (11,0)	98 (83%)	346 (141)	175,2 (85,2)*	TOC: 55 (47%)	-	-	OCI-R: 20,3 (13,7)
Parkin et al.	184	45,9 (10,9)	147 (79,9%)	318,0 (141,9)	195,72 (117,6)*	SOC: 75* (41%)	-	-	OCI-R: 18,95 (13,4)
Fernandez-Egea et al. 2024	196	47,44 (10,42)	155 (79,1%)	335,8 (145,0)	210,12 (106,92)*	SOC: 74 (37,9%)	-	-	OCI-R total: 18,44 (13,55)
Ertugrul et al.	50	35 (11,2)	28 (56%)	408 (178,8)	45 (36,1)	SOC: 38 (76%)	SOC: 10 (20%)	SOC: 9 (18%)	MOCI: 18,6(7,6)

Bleakley et al.	Total: 49 EZQ: 42	-	Total: 34 (69,4%) EZQ: -	Total: 483 EZQ: 525*	Total: 5-9 EZQ: 5-9*	-	SOC: Total: 6% EZQ: 4,8%*	-	-
Ghaemi et al.	Total: 142 EZQ: 41	Total: 34 (12,2)	Total: 80 (56,3%)	Total: 291,2 (183,9)	Total: 5,05 (7,8)	-	TOC: EZQ: (1) 2,43%	-	-

*Cálculo realizado por los investigadores

EZQ: Pacientes con esquizofrenia

CLZ: Clozapina

AC: Antipsicótico clásico

AA: Antipsicótico atípico

DS: Desviación estándar

HAL: Haloperidol

SOC: Síntomas obsesivo-compulsivos

TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo

n: Número de participantes

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Y-BOCS-II: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 2º edition

MOCI: Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory

NIMH-GOCS: National Mental Health Institute Global Obsessive-Compulsive Scale

OCI: Obsessive-Compulsive Inventory

OCI-R: Obsessive-Compulsive Inventory - Revised

Tabla 5: Características de los síntomas obsesivo-compulsivos

Autor	Instrumento de medición	Síntomas obsesivo-compulsivos	% de participantes	Puntuación media
Gálvez-Buccollini et al.	Y-BOCS	Obsesiones		-
		● De agresión	21,4 %	
		● Diversas	17,9 %	
		● Contaminación	16,1 %	
		● Sexuales	14,3 %	
		● De simetría	5,4 %	
		● Somáticas	3,6 %	
		● Religiosas	5,4 %	
		Compulsiones		
		● Diversas	17,9 %	
		● De limpieza	17,9 %	
		● De comprobación	12,5 %	
		● Rituales repetitivos	5,4 %	
● Ordenar	2,4 %			
● Contar	0 %			
● Acumular	2,4 %			
Gürcan et al.	Entrevistas + Y-BOCS	● De comprobación: revisar cerraduras, estufa, electrodomésticos.	85%	-
		● Rituales repetitivos: necesidad de saber o recordar algunas cosas	39%	
		● Misceláneo: necesidad de decir, preguntar o confesar	33%	
		● De comprobación: revisar que no se haya cometido un error	28%	
		● Compulsiones de conteo	20%	
		● De limpieza: lavado de manos excesivo o ritualizado	22%	
Doyle et al.	OCI	● Lavado	-	0,74 ± 0,89
		● Comprobación		1,12 ± 0,87
		● Duda		1,30 ± 1,14
		● Orden		0,86 ± 1,14
		● Obsesión		1,17 ± 0,92
		● Acumulación		0,93 ± 0,92
		● Neutralización		0,95 ± 0,89
Fernandez-Egea et al.	OCI-R	● Comprobación		5,1 ± 3,6
		● Obsesiones		4,8 ± 3,6
		● Acumulación		3,2 ± 2,8
		● Orden		2,9 ± 3,0
		● Neutralización		2,4 ± 3,0
		● Lavado		1,8 ± 2,4

Parkin et al.	OCI-R	● Lavado	-	1,72 ± 2,38
		● Obsesiones		4,35 ± 3,51
		● Acumulación		3,2 ± 2,85
		● Orden		2,62 ± 2,83
		● Comprobación		4,72 ± 3,57
		● Neutralización		2,35 ± 2,9
Fernandez-Egea et al.	OCI-R	● Lavado	13,8%	1,73 ± 2,40
		● Obsesiones	42,1%	4,22 ± 3,49
		● Acumulación	27,2%	3,06 ± 2,77
		● Orden	24,1%	2,56 ± 2,77
		● Comprobación	43,6%	4,49 ± 3,50
		● Neutralización	20,0%	2,37 ± 3,06
Ertugrul et al.	MOCI	● Comprobación	-	5,2 ± 2,3
		● Limpieza		3,8 ± 2,3
		● Duda		4,4 ± 1,7
		● Lentitud		3,3 ± 1,6

La tabla incluye únicamente a pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina.

Gráfico 1: Diagrama de flujo PRISMA

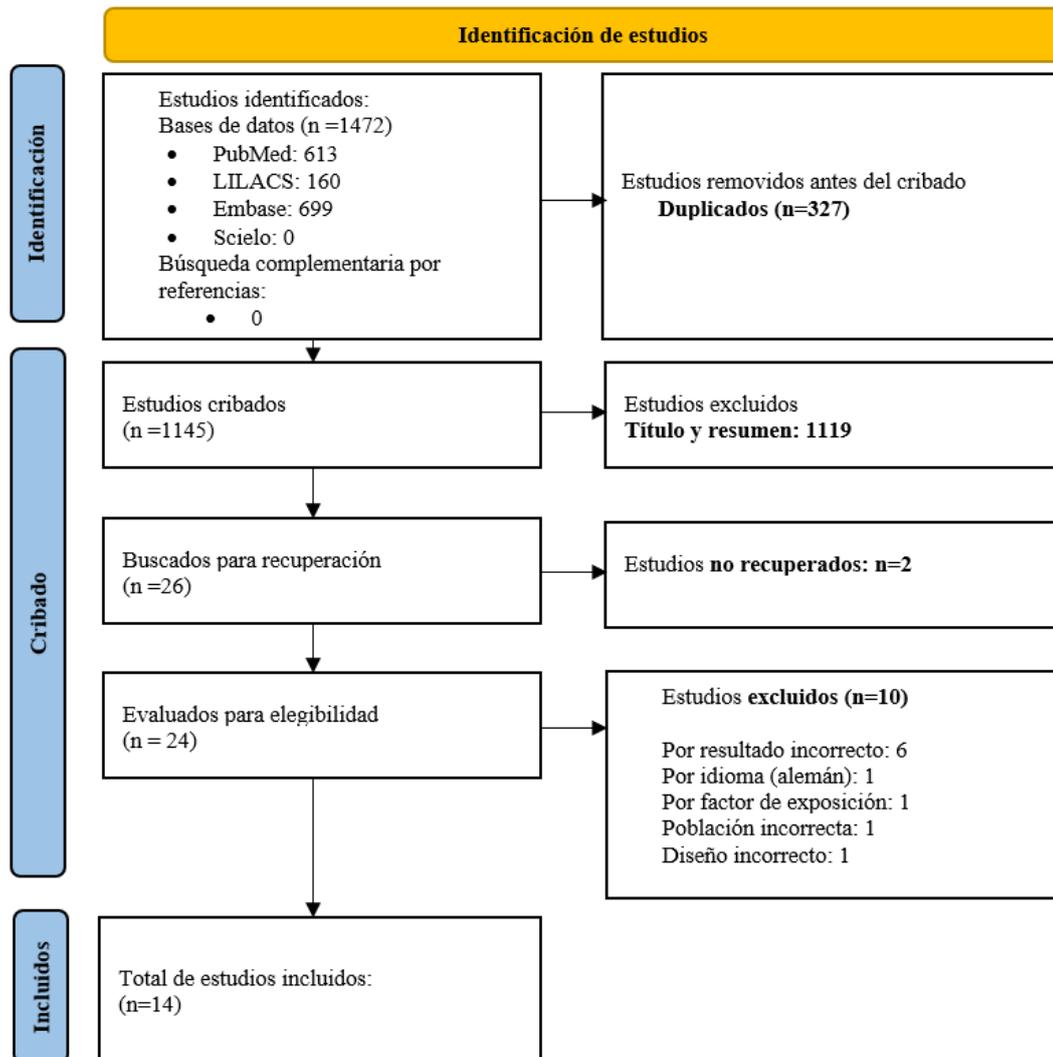


Gráfico 2: Dispersión de los valores de prevalencia general de SOC

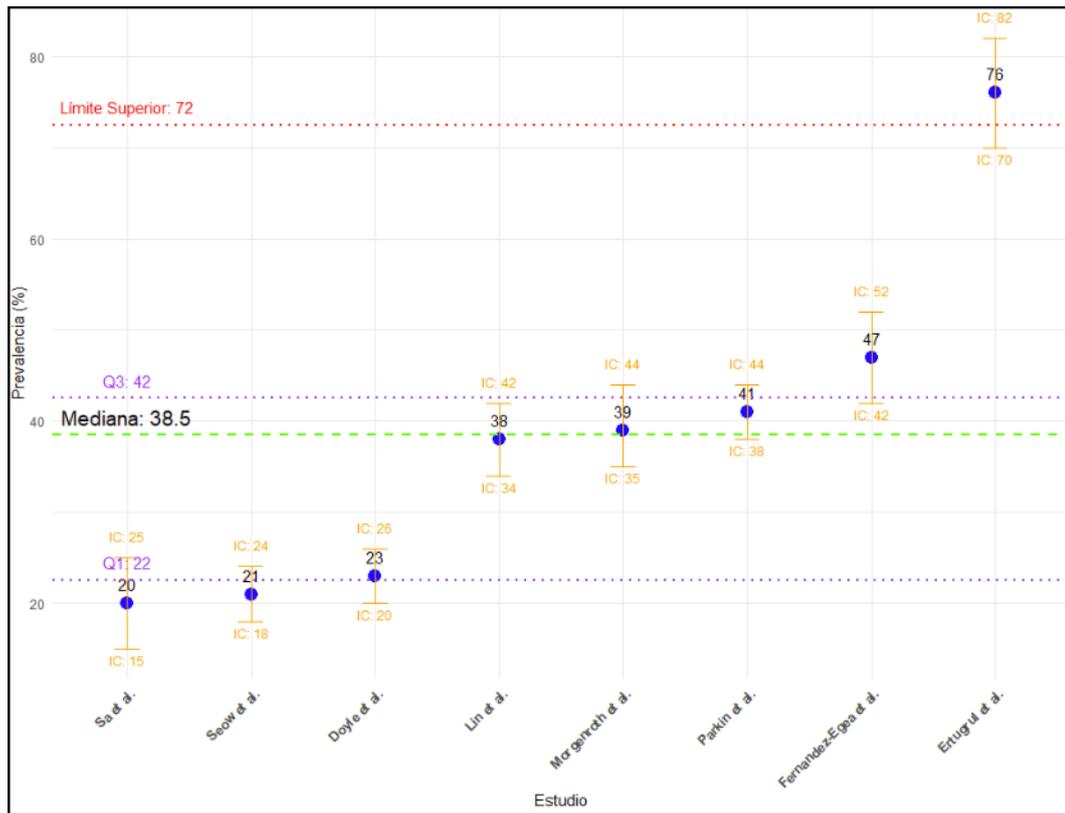
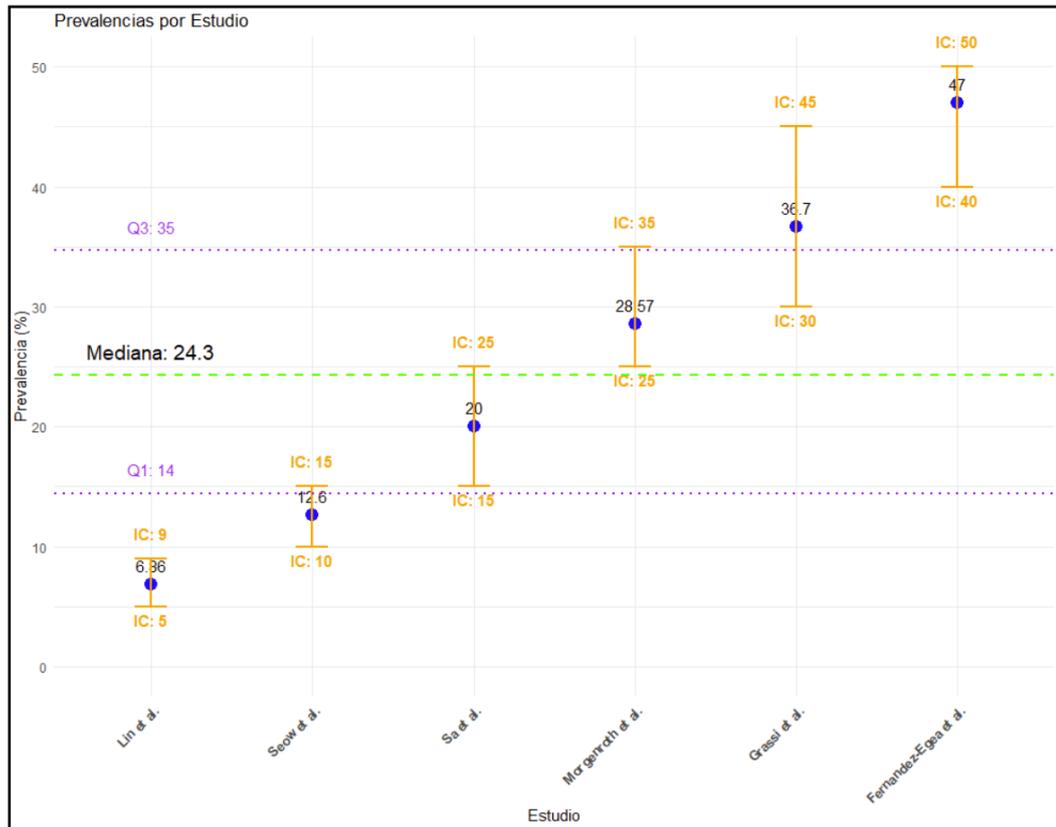


Gráfico 3: Dispersión de los valores de prevalencia general de TOC



- - - - - límites del rango intercuartil

- - - - - mediana

Gráfico 4: Comparación de prevalencias de SOC y TOC por estudio

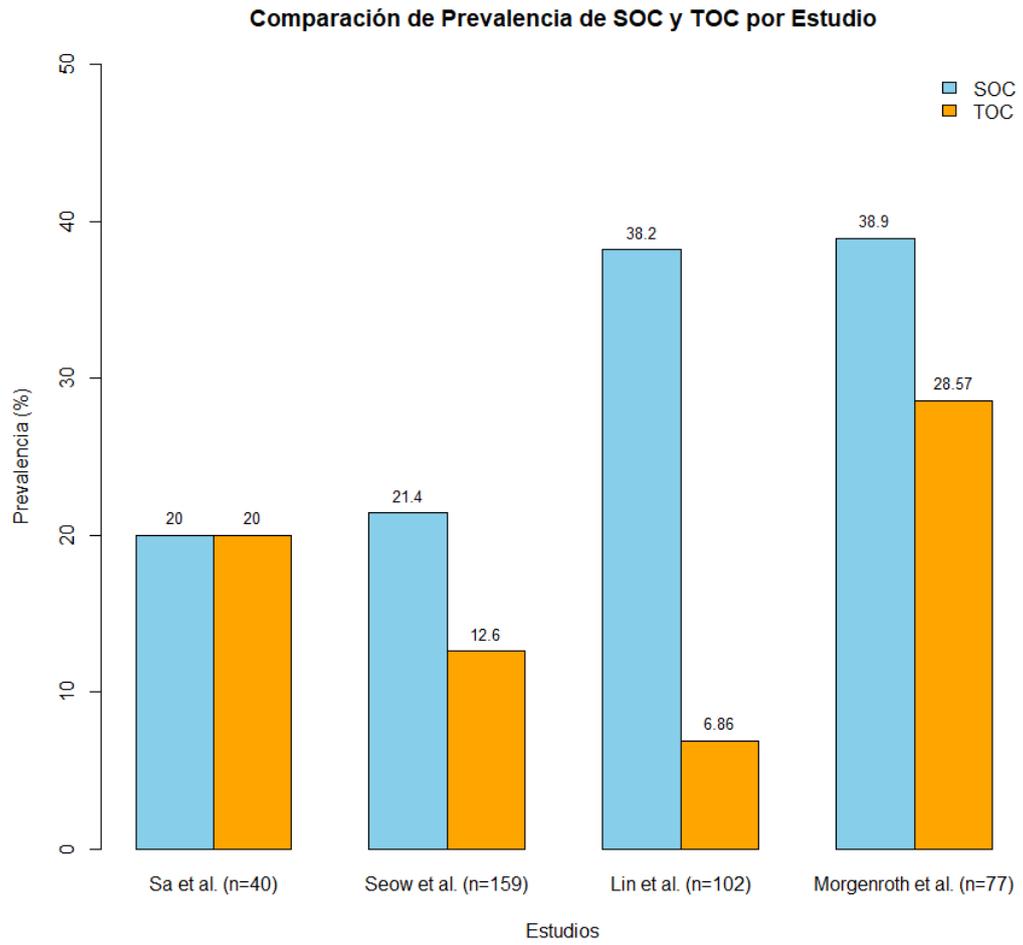
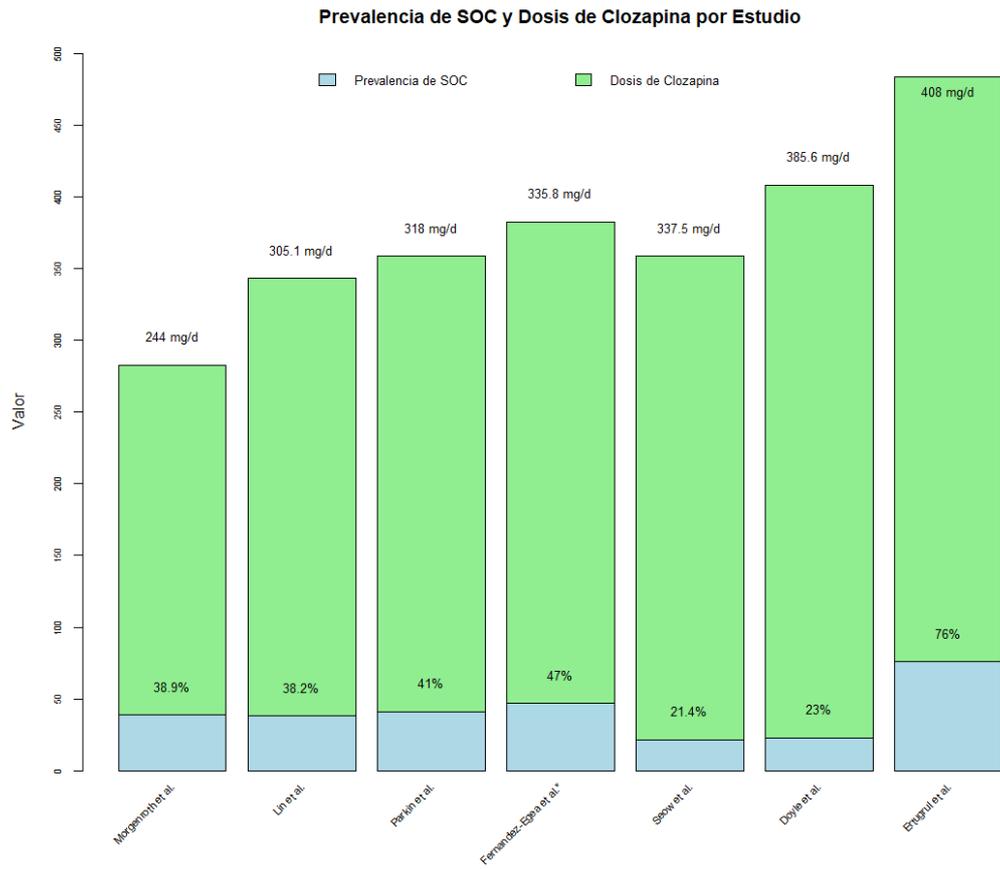


Gráfico 5: Comparación de prevalencias de SOC y dosis media de clozapina



IX. Anexos

Anexo 1: Lista de verificación del PRISMA-ScR

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	12
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	16
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	24
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	25
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	25
Information sources	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as	26

the date the most recent search was executed.

Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	92
Selection of sources of evidence	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	26
Data charting process	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	28
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	28
Critical appraisal of individual sources of evidence	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	31
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	31
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	32
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	75
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	73
Results of individual	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were	78

sources of evidence		charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	32
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	46
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	55
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	58
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	7

Anexo 2: Estrategia de búsqueda

PubMed

“Obsessive-Compulsive Disorder” [MeSH]	<ul style="list-style-type: none">• Disorder, Obsessive-Compulsive• Disorders, Obsessive-Compulsive• Obsessive Compulsive Disorder• Obsessive-Compulsive Disorders• Anankastic Personality• Anankastic Personalities• Personalities, Anankastic• Personality, Anankastic• Neurosis, Obsessive-Compulsive• Neuroses, Obsessive-Compulsive• Neurosis, Obsessive Compulsive• Obsessive-Compulsive Neuroses• Obsessive-Compulsive Neurosis
“Obsessive Behavior” [MeSH]	<ul style="list-style-type: none">• Behavior, Obsessive• Behaviors, Obsessive• Obsessive Behaviors• Obsessions• Obsession
“Compulsive Behavior” [MeSH]	<ul style="list-style-type: none">• Behavior, Compulsive• Behaviors, Compulsive• Compulsive Behaviors
“Schizophrenia” [MeSH]	<ul style="list-style-type: none">• Schizophrenias• Dementia Praecox• Schizophrenic Disorders• Disorder, Schizophrenic• Disorders, Schizophrenic• Schizophrenic Disorder
“Clozapine” [MeSH]	<ul style="list-style-type: none">• Leponex• Clozaril
Términos libres	<ul style="list-style-type: none">• Obsessive compulsive disorder

- Obsession
- Compulsion
- Obsessive compulsive symptom
- Obsessive compulsive symptoms
- Obsessive
- Compulsive
- Psychosis
- Psychosis disorder
- Schizophrenias
- Schizophrenia diagnosis
- Antipsychotic
- Antipsychotic medication
- Clozapine

MeSH + términos libres: ((((((((((obsessive compulsive disorder) OR (obsession)) OR (compulsion)) OR (obsessive compulsive symptom)) OR (obsessive compulsive symptoms)) OR (obsessive)) OR (compulsive)) OR (Obsessive-Compulsive Disorder[MeSH Terms])) OR (Obsessive Behavior[MeSH Terms])) OR (Compulsive Behavior[MeSH Terms])) AND ((((((schizophrenia) OR (psychosis)) OR (psychosis disorder)) OR (schizophrenias)) OR (schizophrenia diagnosis)) OR (Schizophrenia[MeSH Terms])) AND (((clozapine) OR (antipsychotic)) OR (antipsychotic medication)) OR (clozapine[MeSH Terms]))

Resultado de búsqueda: 613 estudios

Lilacs

Schizophrenia (DeCS)		<ul style="list-style-type: none"> • Schizophrenia • Schizophrenia, Catatonic • Schizophrenia, Disorganized • Schizophrenia, Paranoid • Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders
Obsessive-Compulsive (DeCS)	Disorder	<ul style="list-style-type: none"> • Obsessive-Compulsive Disorder
Clozapine (DeCS)		<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine
Términos libres		<ul style="list-style-type: none"> • Disorder, Obsessive-Compulsive • Disorders, Obsessive-Compulsive • Obsessive Compulsive Disorder • Obsessive-Compulsive Disorders • Anankastic Personality • Anankastic Personalities • Personalities, Anankastic • Personality, Anankastic • Neurosis, Obsessive-Compulsive • Neuroses, Obsessive-Compulsive • Neurosis, Obsessive Compulsive • Obsessive-Compulsive Neuroses • Obsessive-Compulsive Neurosis • Obsessive Behavior • Behavior, Obsessive • Behaviors, Obsessive • Obsessive Behaviors • Obsessions • Obsession • Obsessive Compulsive Symptoms

DeCS + términos libres: ((Schizophrenia) OR (Schizophrenia, Catatonic) OR (Schizophrenia, Disorganized) OR (Schizophrenia, Paranoid) OR (Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders)) AND ((Obsessive-Compulsive

Disorder) OR (Disorder, Obsessive-Compulsive) OR (Disorders, Obsessive-Compulsive) OR (Obsessive Compulsive Disorder) OR (Obsessive-Compulsive Disorders) OR (Anankastic Personality) OR (Anankastic Personalities) OR (Personalities, Anankastic) OR (Personality, Anankastic) OR (Neurosis, Obsessive-Compulsive) OR (Neuroses, Obsessive-Compulsive) OR (Neurosis, Obsessive Compulsive) OR (Obsessive-Compulsive Neuroses) OR (Obsessive-Compulsive Neurosis) OR (Obsessive Behavior) OR (Behavior, Obsessive) OR (Behaviors, Obsessive) OR (Obsessive Behaviors) OR (Obsessions) OR (Obsession) OR (Obsessive Compulsive Symptoms)) AND (Clozapine)

Resultado de búsqueda: 160 estudios

Esquizofrenia (DeCS)	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia • Esquizofrenia Catatónica • Esquizofrenia Hebefrénica • Esquizofrenia Paranoide • Espectro de Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos
Trastorno Obsesivo Compulsivo (DeCS)	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno Obsesivo Compulsivo
Clozapina (DeCS)	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina
Términos libres	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno Obsesivo-Compulsivo • Trastorno, Obsesivo-Compulsivo • Trastornos Obsesivo-Compulsivos • Personalidad Anancástica • Personalidades Anancásticas • Personalidades, Anancástica • Personalidad, Anancástica • Neurosis Obsesivo-Compulsiva • Neurosis, Obsesivo-Compulsiva • Neurosis Obsesiva Compulsiva • Comportamiento Obsesivo • Comportamiento, Obsesivo • Comportamientos Obsesivos • Comportamientos, Obsesivos • Obsesiones • Obsesión • Síntomas Obsesivo-Compulsivos

DeCS + términos libres: ((Esquizofrenia) OR (Esquizofrenia Catatónica) OR (Esquizofrenia Hebefrénica) OR (Esquizofrenia Paranoide) OR (Espectro de Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos)) AND ((Trastorno Obsesivo Compulsivo) OR ((Trastorno Obsesivo-Compulsivo) OR (Trastorno, Obsesivo-Compulsivo) OR (Trastornos Obsesivo-Compulsivos) OR (Personalidad Anancástica) OR (Personalidades Anancásticas) OR (Personalidades, Anancástica) OR (Personalidad, Anancástica) OR (Neurosis Obsesivo-Compulsiva) OR (Neurosis, Obsesivo-Compulsiva) OR (Neurosis Obsesiva Compulsiva) OR (Comportamiento Obsesivo) OR (Comportamiento, Obsesivo) OR (Comportamientos Obsesivos) OR (Comportamientos, Obsesivos) OR (Obsesiones) OR (Obsesión) OR (Síntomas Obsesivo-Compulsivos)) AND

(Clozapina)

Resultado de búsqueda: 0 estudios

Embase

#	Consulta	Resultados
1	exp schizophrenia/	213,629
2	exp obsessive compulsive disorder/	50,995
3	clozapine/	38,412
4	obsessive compulsive symptom*.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	3,482
5	2 or 4	51,379
6	1 and 3 and 5	697

Resultado de búsqueda: 697 estudios
