

Artículo original

Perfil demográfico, clínico y asistencial de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina en la red prestacional Almenara de EsSalud, 2019–2024

Demographic, Clinical, and Healthcare Characteristics of Patients with Schizophrenia Treated with Clozapine in the Almenara Healthcare Network of EsSalud, 2019–2024

 Jeff David Huarcaya Victoria¹

 Mithsell Birkham Ramos Quispe²

 Bryan Christopher Bastidas Reyes²

 Alexis Germán Murillo Carrasco²

 Javier Flores Cohaila³

Filiación

- 1 Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Asistencial Almenara, EsSalud, Lima, Perú.
- 2 Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú.
- 3 Hospital Nacional Víctor Larco Herrera, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.

Correspondencia:

Alexis G. Murillo Carrasco, PhD
Correo: agmurillo@gmail.com

Declaración de autoría

Los autores declaran que participaron en la conceptualización, Metodología, Validación, Software, Investigación, Curación de datos, Redacción-Borrador Original, Redacción-Revisión y edición, Visualización, Supervisión.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no poseen ningún tipo de conflicto de interés al presentar el contenido de este manuscrito.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud.

Proceso editorial

Fecha de envío: 03/02/2026
Fecha de aprobación: 15/04/2026
Fecha de publicación: 30/06/2026

Cómo citar este artículo: Huarcaya Victoria JD, Ramos Quispe MB, Bastidas Reyes BC, Murillo Carrasco AG, Flores Cohaila J. Perfil demográfico, clínico y asistencial de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina en la red prestacional Almenara de EsSalud, 2019-2024. Rev CyT Salud Pública. 2026;1(1):72-80.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
ISSN: 3119-7981 (En Línea)
OJS: <https://rctsp.org.pe/>

RESUMEN

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas y asistenciales de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina en la Red Prestacional Almenara de EsSalud entre 2019 y 2024. **Material y Método:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo basado en registros administrativos, clínicos y de prescripción (2019–2024). Se incluyeron pacientes con diagnóstico CIE-10 F20.x y F2X con al menos una prescripción de clozapina. Después de la estadística descriptiva, las comparaciones se efectuaron con pruebas t de Student o Mann-Whitney para variables continuas y chi-cuadrado o Fisher para categóricas. Las tasas de prevalencia se expresaron por 100 000 asegurados (IC-95% según distribución de Poisson). **Resultados:** Se analizaron 2 074 pacientes con trastornos psicóticos (199 recibieron clozapina). Los pacientes tratados con clozapina fueron más jóvenes, con mayor proporción de varones y atendidos principalmente en un hospital de nivel III (todos $p < 0,05$). La esquizofrenia fue más frecuente en el grupo con clozapina ($p < 0,001$), mientras que la comorbilidad psiquiátrica fue menor ($p < 0,001$). La prevalencia anual de uso de clozapina en la población asegurada se mantuvo por debajo de 3 por 100 000, sin incremento sostenido durante el periodo estudiado. **Conclusiones:** El uso de clozapina en la Red Prestacional Almenara es limitado y se concentra en hospitales de alta complejidad, principalmente en hombres jóvenes con diagnóstico de esquizofrenia. Estos hallazgos sugieren que se requieren estudios más avanzados y longitudinales para comprender los factores que influyen en el acceso y la continuidad del tratamiento con clozapina en la práctica clínica real.

Palabras clave: Clozapina; esquizofrenia resistente al tratamiento; prevalencia; discontinuidad; psicosis. (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To describe the sociodemographic, clinical, and healthcare-related characteristics of patients with schizophrenia treated with clozapine within the Almenara Healthcare Network of EsSalud between 2019 and 2024. **Material and Methods:** An observational, retrospective, and descriptive study based on administrative, clinical, and prescription records (2019–2024). Patients with ICD-10 diagnoses F20.x and F2X, and at least one clozapine prescription, were included. Following descriptive analyses, group comparisons were performed using Student's t test or the Mann-Whitney U test for continuous variables, and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. Prevalence rates were expressed per 100,000 insured individuals (95% confidence intervals calculated assuming a Poisson distribution). **Results:** A total of 2,074 patients with psychotic disorders were analyzed, of whom 199 received clozapine. Patients treated with clozapine were younger, had a higher proportion of males, and were predominantly managed at a tertiary-level hospital (all $p < 0.05$). Schizophrenia was more frequent in the clozapine group ($p < 0.001$), whereas psychiatric comorbidity was less common ($p < 0.001$). The annual prevalence of clozapine use in the insured population remained below 3 per 100,000, with no sustained increase over the study period. **Conclusions:** Clozapine use within the Almenara Healthcare Network is limited and concentrated in high-complexity hospitals, primarily among young men with a diagnosis of schizophrenia. These findings indicate the need for more advanced and longitudinal studies to better understand the factors influencing access to and continuity of clozapine treatment in real-world clinical practice.

Keywords: Clozapine; treatment-resistant schizophrenia; prevalence; treatment discontinuity; psychosis. (**Source:** DeCS-BIREME)

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y severo que afecta de manera significativa el funcionamiento personal, social y ocupacional de quienes la padecen (1). Se estima que entre el 20% y el 30% de los pacientes con esquizofrenia presentan formas resistentes al tratamiento, es decir, no responden adecuadamente a al menos dos antipsicóticos diferentes en dosis y duración adecuadas (2). Para estos casos, la clozapina es el único tratamiento con eficacia comprobada, y su uso oportuno puede mejorar notablemente los síntomas, reducir hospitalizaciones y prevenir complicaciones clínicas y sociales (3).

A pesar de ser considerada el “gold standard” en esquizofrenia resistente, la clozapina sigue infrautilizada en muchos contextos debido a la necesidad de monitoreo hematológico regular, los potenciales efectos metabólicos y cardiovasculares, y las limitaciones de la infraestructura asistencial (4). Diversos estudios han identificado barreras persistentes para su prescripción, entre ellas la necesidad de un monitoreo hematológico estricto, preocupaciones sobre efectos adversos graves, deficiencias en la capacitación del personal médico y limitaciones institucionales (5,6). Estas barreras no solo reflejan consideraciones clínicas, sino también fallas en la implementación de intervenciones altamente efectivas en la práctica asistencial real.

En América Latina, y en particular en el Perú, la información sistemática sobre el uso de clozapina es escasa. Los estudios disponibles suelen centrarse en aspectos farmacológicos o en series clínicas pequeñas, sin describir de manera integral las características demográficas, clínicas y asistenciales de los pacientes que reciben este tratamiento en la práctica clínica (7). Esta ausencia de datos locales limita la capacidad de planificar servicios, optimizar protocolos de seguimiento y diseñar estrategias de mejora en la atención de pacientes con esquizofrenia resistente dentro de instituciones públicas de alta complejidad.

En el caso del Perú, un país de ingresos medianos con un sistema público de seguridad social que atiende a más de 12 millones de personas (5), persiste una notable ausencia de información actualizada y sistemática sobre el uso de clozapina en las diferentes redes prestacionales, entre las que se encuentra la Red Prestacional Almenara de EsSalud, una de las más relevantes del país. Esta red incluye al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI),

hospital nacional de referencia categorizado como Instituto Especializado de Salud III-2, con una capacidad de 960 camas y una población adscrita de 1 547 840 asegurados (8). Entre mayo de 2019 y diciembre de 2022, se atendieron más de 1,5 millones de consultas ambulatorias, de las cuales 95 301 correspondieron a servicios psiquiátricos. Dentro de estas, los trastornos psicóticos (F20-F29), que incluyen la esquizofrenia, representaron el 21,3% de las atenciones durante la pandemia y el 19,5% antes de ella, lo que equivale a más de 19 800 consultas en dicho periodo (8). Estas cifras consolidan al HNGAI como uno de los principales centros de atención especializada en salud mental del país y, probablemente, el de mayor volumen en la atención de pacientes con esquizofrenia dentro del sistema EsSalud. Pese a ello, no se cuenta con información pública que permita conocer el patrón actual de prescripción de clozapina ni caracterizar adecuadamente a los pacientes que la reciben en esta red. Esta brecha de conocimiento impide dimensionar el nivel de potencial subutilización, identificar inequidades en el acceso y diseñar estrategias que mejoren la calidad y oportunidad del tratamiento.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo caracterizar el perfil demográfico, clínico y asistencial asociado a la prescripción de clozapina en pacientes con esquizofrenia atendidos en la Red Prestacional Almenara de EsSalud entre 2019 y 2024. Al proporcionar evidencia basada en práctica clínica real en un sistema público de un país de ingresos medianos, este estudio busca contribuir a la comprensión de las brechas en la implementación de clozapina y ofrecer información relevante para el diseño de estrategias orientadas a mejorar el acceso equitativo y oportuno a este tratamiento esencial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en el análisis secundario de registros administrativos, clínicos y de prescripción de medicamentos de la Red Prestacional Almenara de EsSalud, correspondientes al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2024.

El estudio incorporó un análisis descriptivo de tendencias temporales, al evaluar la evolución anual de la prescripción de clozapina, así como indicadores de continuidad y discontinuidad del tratamiento durante el periodo de estudio.

No se plantearon análisis causales ni inferenciales, sino la caracterización del uso del tratamiento en condiciones reales de atención.

Fuentes de datos y período de estudio: las variables asistenciales y temporales del estudio se obtuvieron a partir de los registros consignados en la historia clínica electrónica institucional. En consecuencia, el año de inicio y el ámbito asistencial corresponden al primer registro electrónico disponible y no necesariamente al inicio clínico real del tratamiento ni al primer lugar efectivo de prescripción.

Población de estudio y criterios de inclusión/exclusión: la población del estudio estuvo compuesta por todos los pacientes afiliados a la Red Prestacional Almenara del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) que recibieron atención en establecimientos de dicha red con diagnóstico psiquiátrico, definido por la presencia de al menos un código del capítulo F de la CIE-10, entre los años 2019 y 2024.

Dentro de esta población general, se identificaron subpoblaciones de interés, incluyendo pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10 F20.x) y pacientes que recibieron al menos una prescripción de clozapina durante el período de estudio, con el fin de caracterizar su perfil demográfico, clínico y asistencial.

Criterios de inclusión

- Presentaron al menos un registro de diagnóstico correspondiente al capítulo F de la CIE-10 (trastornos mentales y del comportamiento), consignado como diagnóstico principal o secundario, en las bases de datos institucionales de la Red Prestacional Almenara de EsSalud entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2024.
- Contaron con un identificador único anonimizado, que permitió su seguimiento longitudinal dentro de la base de datos y evitó la duplicación de registros.

Criterios de inclusión

- Registros con información sociodemográfica básica incompleta, definida como ausencia de datos de sexo, fecha de nacimiento o fecha de atención o prescripción, necesarios para la caracterización del paciente y la asignación temporal de los eventos.
- Registros duplicados no resolubles tras los procesos de depuración de la base de datos, cuando no fue posible identificar un único código de paciente válido.

- Registros correspondientes a atenciones o prescripciones realizadas fuera del período de estudio o fuera del ámbito de la Red Prestacional Almenara.

Variables de Estudio

Variables sociodemográficas

- Edad (en años): Variable cuantitativa continua, calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de atención o prescripción registrada más temprana dentro del período de estudio.
- Sexo: Variable categórica nominal, registrada como masculino o femenino según la base de datos institucional.

Variables clínicas

- Diagnóstico psiquiátrico: Variable categórica nominal, definida por la presencia de códigos del capítulo F de la CIE-10 registrados como diagnóstico principal o secundario.
- Diagnóstico de esquizofrenia: Variable dicotómica (sí/no), definida por la presencia de al menos un código CIE-10 F20.x durante el período de estudio.
- Número de diagnósticos psiquiátricos registrados: Variable cuantitativa discreta, correspondiente al conteo de diagnósticos del capítulo F de la CIE-10 consignados por paciente.

Variables asistenciales y de tratamiento

- Prescripción de clozapina: Variable dicotómica (sí/no), definida por la existencia de al menos un registro de prescripción o dispensación de clozapina durante el período de estudio.
- Año de primer registro electrónico de clozapina: Variable categórica ordinal, correspondiente al año calendario en el que se registró la prescripción.

Diseño de proxy para evaluación de posible ERT

Con el objetivo de aproximar la identificación de pacientes con posible enfermedad resistente al tratamiento (ERT), se diseñó un proxy basado en dos criterios operativos complementarios. El criterio A (estricto) consideró a aquellos pacientes que hubieran recibido dos o más antipsicóticos distintos (excluyendo clozapina), con prescripciones mantenidas durante al menos dos meses consecutivos para cada fármaco, ya sea antes del inicio de clozapina o, en los casos en que esta no hubiera sido prescrita, dentro del período de observación. Por su parte, el criterio B (amplio) incluyó a pacientes que hubieran recibido dos o más antipsicóticos distintos en cualquier momento previo al inicio de clozapina, o que

hubieran requerido al menos una hospitalización psiquiátrica a pesar de encontrarse bajo tratamiento antipsicótico. Ambos criterios fueron concebidos para capturar distintos grados de probabilidad de ERT, permitiendo un enfoque

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y asistenciales de los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos (CIE-10 F2X), según la recepción de clozapina. Las variables cuantitativas continuas, como la edad y el número de prescripciones anuales de clozapina, se describieron mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según la distribución de los datos. Las variables categóricas, como sexo, establecimiento de atención, diagnóstico principal y continuidad del tratamiento, se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la comparación entre pacientes que recibieron y no recibieron clozapina, se utilizaron pruebas de hipótesis adecuadas según la naturaleza de las variables. Para variables continuas se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney según la normalidad de los datos. Para variables categóricas se empleó la prueba de chi-cuadrado o, en caso de frecuencias esperadas menores a 5, la prueba exacta de Fisher. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,05$.

Con el objetivo de medir la carga poblacional, las tasas de prevalencia anual de uso de clozapina se calcularon por 100.000 asegurados de la Red Asistencial Almenara, con intervalos de confianza al 95% (IC 95%) asumidos bajo la distribución de Poisson, apropiada para eventos de baja frecuencia.

Aspectos Éticos

Este estudio cuenta con aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (CIEI-HNGAI), emitida con Carta N° 296-CIEI-OlyD-GRPA-ESSALUD-2025, el día 07 de noviembre de 2025.

La base de datos anonimizada fue recopilada siguiendo las directrices proporcionadas por la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones (GCTIC). Para garantizar la ética y la integridad en la investigación, este proyecto siguió los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, así como sus enmiendas posteriores.

RESULTADOS

Características sociodemográficas, clínicas y asistenciales de los pacientes

La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas, clínicas y asistenciales de los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos (CIE-10 F2X) ($n = 199$ con clozapina; $n = 1875$ sin clozapina), según la recepción de tratamiento con clozapina.

En relación con la edad, los pacientes que recibieron clozapina presentaron una menor edad promedio en comparación con aquellos que no la recibieron ($41,1 \pm 15,1$ vs. $44,2 \pm 19,9$ años), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,036$). Respecto al sexo, se observó una mayor proporción de varones en el grupo tratado con clozapina (56,8%) en comparación con el grupo que no recibió este fármaco (48,6%), diferencia que también alcanzó significancia estadística ($p = 0,029$).

En cuanto al establecimiento de atención, la mayoría de los pacientes que recibieron clozapina fueron atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (79,4%), proporción significativamente mayor que la observada en el grupo sin clozapina (67,4%) ($p < 0,001$). Al analizar el diagnóstico principal registrado, se encontró que el diagnóstico de esquizofrenia (CIE-10 F20.x) fue más frecuente en el grupo tratado con clozapina (84,8%) en comparación con el grupo sin clozapina (74,9%) ($p = 0,008$). Por el contrario, los diagnósticos de psicosis aguda (F23.x) fueron relativamente menos frecuentes entre los pacientes que recibieron clozapina.

En cuanto a la comorbilidad psiquiátrica, los pacientes tratados con clozapina mostraron una menor frecuencia registrada de trastornos afectivos (F3X), trastornos de ansiedad (F4X) y trastornos por consumo de sustancias (F1X) en comparación con aquellos que no recibieron clozapina, observándose diferencias globales estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Finalmente, al evaluar la presencia de posible ERT mediante criterios proxy, se observaron diferencias marcadas entre ambos grupos. Utilizando el criterio estricto, el 20,3% de los pacientes que recibieron clozapina cumplió con este criterio, frente al 49,5% de los pacientes sin clozapina ($p < 0,001$). De manera similar, empleando el criterio amplio, el 37,1% de los pacientes tratados con clozapina fue clasificado como posible ERT, en comparación con el 72% del grupo sin clozapina ($p < 0,001$).

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y asistenciales de pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos (CIE-10 F2X), según recepción de clozapina (n total = 2074)

Variable	Categorías	Recibió clozapina n (%)	No Recibió clozapina n (%)	Valor p
Edad (años)	Media $\pm$ DE Mediana (RIQ)	41,1 $\pm$ 15,1 / 41,1 (30,9–51,1) [n=199]	44,2 $\pm$ 19,9 / 44,2 (29,0–59,2) [n=1875]	0,036
Sexo	Masculino / Femenino	113 (56,8%) / 86 (43,2%)	912 (48,6%) / 963 (51,4%)	0,036
Establecimiento de atención	Hospital Nacional G. Almenara Irigoyen	158 (79,4%)	1264 (67,4%)	< 0,001
	Otros establecimientos de la red	41 (20,6%)	611 (32,6%)	
Diagnóstico principal (CIE-10)	F20.x (Esquizofrenia)	181 (84,8%)	1408 (74,9%)	0,008
	F25.x (Esquizoafectivo)	7 (3,3%)	91 (4,8%)	
	F23.x (Psicosis Aguda)	11 (5,2%)	221 (11,8%)	
	Otros diagnósticos	14 (6,7%)	160 (8,5%)	
Comorbilidad psiquiátrica*	Trastornos afectivos (F3X)	4 (2,0%)	258 (13,7%)	< 0,001
	Trastornos por consumo de sustancias (F1X)	5 (2,5%)	79 (4,2%)	
Posible esquizofrenia (F20.x) resistente al tratamiento (proxy)	Trastornos afectivos (F3X)	9 (4,5%)	290 (15,4%)	< 0,001
	Criterio estricto – Sí	41 (20,3%)	713 (49,5%)	
	Criterio estricto – No	161 (79,7%)	726 (50,5%)	
	Criterio amplio – Sí	75 (37,1%)	1036 (72,0%)	
	Criterio amplio – No	127 (62,9%)	403 (28,0%)	< 0,001

* Las categorías de comorbilidad psiquiátrica no son mutuamente excluyentes.

Uso de clozapina y características asistenciales

En el periodo de estudio se identificaron 199 pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos (CIE-10 F2X) que contaban con al menos un registro electrónico de prescripción de clozapina (Tabla 2). El año de primer registro electrónico se concentró mayoritariamente en 2019 (64,3%), seguido de una distribución relativamente estable en los años posteriores: 2020 (6,0%), 2021 (7,0%), 2022 (5,0%), 2023 (6,0%) y 2024 (11,6%).

El número de prescripciones anuales de clozapina presentó una media de $10,4 \pm 6,8$, con una mediana de 10 prescripciones por año (rango intercuartílico: 7,0–12,0). En relación con la continuidad del tratamiento, el 43,7% de los pacientes mantuvo clozapina durante cinco o más años, mientras que el 24,1% tuvo una duración de un año; proporciones menores

correspondieron a tratamientos de dos (14,6%), tres (8,0%) y cuatro años (9,5%).

La polifarmacia antipsicótica, definida como el uso concomitante de otro antipsicótico además de clozapina, estuvo presente en el 78,0% de los pacientes. Respecto al ámbito asistencial del registro de prescripción, la mayoría correspondió a hospitalización (58%), seguida de emergencia (28%) y, en menor proporción, consulta externa (14%).

En cuanto al nivel de atención, la mayor parte de las prescripciones se registró en establecimientos de nivel III (81%), mientras que el 14% correspondió a nivel II y el 5% a nivel I. Según el tipo de servicio, predominó la psiquiatría general (58%), seguida por hospital de día (12%), psiquiatría de niños y adolescentes (5%), conductas adictivas (2%) y otros servicios (24%).

Finalmente, la cobertura de clozapina entre pacientes con posible ERT fue baja. Utilizando el criterio proxy estricto, el 5,4% de los pacientes con posible ERT recibió clozapina (41/754), mientras que bajo el criterio proxy amplio la cobertura fue de 6,8% (75/1111). La tasa de discontinuidad del tratamiento en el primer año fue de 15,3%, calculada como la proporción de pacientes que interrumpieron clozapina respecto a aquellos que la iniciaron durante el periodo evaluado (27/176).

Tabla 2. Características del uso de clozapina y cobertura de pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y otros trastornos psíquicos (CIE-10 F2X) (n = 199)

Variable	Categorías	n	%
Año de primer registro electrónico de clozapina	2019	128	64,3%
	2020	12	6,0%
	2021	14	7,0%
	2022	10	5,0%
	2023	12	6,0%
	2024	23	11,6%
Número de prescripciones anuales	Media ± DE	10,4 ± 6,8 / Mediana 10,0 (RIQ 7,0-12,0)	
Continuidad del tratamiento	1 año	48	24,1%
	2 años	29	14,6%
	3 años	16	8,0%
	4 años	19	9,5%
	5 o más años	87	43,7%
Polifarmacia (otro antipsicótico concomitante)	Sí	156	78%
	No	43	22%
Ámbito asistencial del registro de prescripción de clozapina	Consulta externa	11	14%
	Hospitalización	47	58%
	Emergencia	23	28%
Nivel de atención donde se prescribió	I-1 / I-2	10	5%
	II-1 / II-2	27	14%
	III-1 / III-2	158	81%
	Psiquiatría general	116	58%
Tipo de servicio	Psiquiatría niños/adolescentes	9	5%
	Hospital de día	23	12%
	Conductas adictivas	4	2%
	Otros	47	24%
Cobertura de clozapina en posible ERT criterio estricto	(n ERT con clozapina / n total ERT) ×100	41 / 754	5,40%
Cobertura de clozapina en posible ERT criterio amplio	(n ERT con clozapina / n total ERT) ×101	75 / 1111	6,80%
Tasa de discontinuidad anual	(n que interrumpen / n que iniciaron) ×100	27 / 176	15,3%

Prevalencia anual del uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia

Durante el periodo 2019–2024, la prevalencia anual de uso de clozapina en la población asegurada de la Red Prestacional Almenara se mantuvo consistentemente baja, con tasas inferiores a 3 por 100 000 asegurados en todos los años evaluados. Las estimaciones anuales mostraron variaciones moderadas, sin una tendencia sostenida al incremento a lo largo del periodo de estudio.

La tasa de uso de clozapina fue de 2,94 por 100 000 asegurados en 2019 y se mantuvo en valores similares en 2020 (Tabla 3). En 2021 se observó el valor más bajo del periodo, seguido de una recuperación parcial en 2022. En 2023 se registró nuevamente un descenso, mientras que en 2024 la tasa alcanzó un nivel comparable al observado al inicio del periodo. En todos los años, los intervalos de confianza al 95% se superpusieron ampliamente, lo que sugiere estabilidad relativa del uso poblacional de clozapina durante el periodo analizado.

Tabla 3. Prevalencia anual del uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia (CIE-10 F20.x), por 100 000 pacientes asegurados

Año	Pacientes F20.x con ≥1 prescripción de clozapina (uso activo anual)	Asegurados de la Red Prestacional Almenara	Tasa por 100 000	IC 95%
2019	48	1 634 990	2,94	2.11 – 3.77
2020	47	1 645 871	2,86	2.04 – 3.68
2021	37	1 603 828	2,31	1.57 – 3.05
2022	43	1 688 869	2,55	1.79 – 3.31
2023	32	1 688 740	1,89	1.24 – 2.55
2024	49	1 662 041	2,95	2.12 – 3.78

DISCUSIÓN

La literatura internacional evidencia una subutilización sostenida de la clozapina en distintos sistemas de salud, pese a su eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).

En Estados Unidos, un análisis de 11 sistemas integrados de salud mostró que el inicio de clozapina tras indicaciones clínicas claras (autolesiones, ideación suicida significativa u hospitalización pese al uso de ≥2 antipsicóticos) es infrecuente,

con tasas de 0,9% a 4,7% durante el año posterior al evento, además de importantes disparidades raciales y étnicas en el acceso al fármaco (9). En el Reino Unido, registros nacionales de prescripción indican que solo alrededor de un tercio de los pacientes potencialmente elegibles recibe clozapina, con marcadas variaciones regionales y tasas inferiores a las de varios países europeos (10). En Europa del Este, datos administrativos nacionales revelan una variabilidad de hasta seis veces entre países, con proporciones de prescripción que oscilan entre 2,8% y 15,8% del total de antipsicóticos, reflejando una infrautilización generalizada (11).

En Asia, los estudios muestran una amplia heterogeneidad. Japón mantiene niveles muy bajos de uso, aunque con una tendencia creciente (12, 13). En Taiwán, se ha observado un aumento progresivo de la prescripción al alta entre 2006 y 2021 (14, 15). El estudio REAP, que incluyó 15 países asiáticos, reportó una prevalencia global de uso de 18,4%, con rangos desde 2,6% en Japón hasta 32,3% en Hong Kong (16).

En este contexto, la Red Prestacional Almenara presentó entre 2019 y 2024 una prevalencia anual extremadamente baja (1,9–3 por 100 000 asegurados) de uso de clozapina, sin una tendencia sostenida al incremento. Estas cifras contrastan de forma marcada con las reportadas por Bachmann et al. en 17 países, donde incluso los sistemas con menor utilización superan ampliamente estos valores, con la excepción de Japón (17). Mientras la mayoría de los países mostró un aumento progresivo del uso entre 2005 y 2014, la Red Almenara exhibe fluctuaciones persistentes en niveles mínimos, lo que sugiere barreras estructurales y organizacionales sostenidas más que un simple retraso en la adopción (17). Las barreras descritas incluyen el temor a eventos adversos graves, la complejidad del monitoreo hematológico, la falta de capacitación de los prescriptores, problemas de adherencia, trabas administrativas y retrasos indebidos en su indicación, además de desigualdades étnicas documentadas en EE. UU. y el Reino Unido (5, 18–20).

El perfil de los pacientes que recibieron clozapina en este estudio refleja un patrón de alta complejidad clínica y asistencial. La predominancia de pacientes varones y la elevada frecuencia de polifarmacia con otros antipsicóticos sugieren que el fármaco se utiliza mayoritariamente en contextos de enfermedad más grave, con trayectorias clínicas prolongadas y múltiples intentos terapéuticos previos. Esta alta prevalencia de polifarmacia antipsicótica (78%) observada resulta llamativa y supera lo reportado en la mayoría de estudios internacionales. De acuerdo con guías como las del National Institute for Health and Care Excellence y la American Psychiatric Association, la clozapina debe

emplearse preferentemente como monoterapia, reservando la combinación para casos excepcionales tras una adecuada optimización. Este hallazgo sugiere posibles brechas en la implementación de guías o un uso subóptimo del fármaco en la práctica clínica.

Este patrón es coherente con la conceptualización de la clozapina como un fármaco de “último recurso”, más que como una intervención indicada de manera oportuna tras el cumplimiento de criterios de resistencia. Estos resultados son similares a los encontrados en grandes cohortes internacionales, donde la mayoría de los pacientes tratados con clozapina fueron adultos jóvenes o de mediana edad, con una edad media al inicio del tratamiento que se situó entre los 30 y 40 años, aunque el rango se extendió desde los 18 hasta los 69 años (21, 22). La proporción de hombres fue generalmente superior a la de mujeres, con cifras que oscilaron entre el 59% y el 61% de varones en estudios multicéntricos y ensayos clínicos (15). Respecto al sexo, en el Reino Unido, aunque se ha reportado que los hombres son más frecuentemente tratados, las mujeres tienden a requerir dosis menores y alcanzan concentraciones plasmáticas más altas de clozapina, lo que se asoció a diferencias en el metabolismo y la farmacocinética (21, 22). La edad avanzada se asoció con una reducción en la dosis prescrita y un aumento en la relación concentración/dosis, reflejando una menor depuración metabólica en pacientes mayores (21, 22).

Asimismo, la prescripción de clozapina se registró principalmente en ámbitos de hospitalización, servicios especializados y establecimientos de nivel terciario, en concordancia con los requerimientos clínicos y de monitoreo asociados a este tratamiento. Si bien esta estrategia puede responder a la necesidad de monitoreo estrecho, también puede constituir una barrera para su uso temprano, particularmente en sistemas donde el acceso a servicios de alta complejidad es limitado o se produce tardíamente. Este patrón sugiere que, en sistemas jerarquizados, el acceso a clozapina depende más del nivel y tipo de establecimiento que de la elegibilidad clínica del paciente. Esta dependencia organizacional del acceso puede generar retrasos terapéuticos y perpetuar inequidades, especialmente en contextos donde el tránsito hacia servicios terciarios es tardío o limitado, considerando además la percepción clínica extendida de que la clozapina es difícil de sostener en el tiempo debido a efectos adversos, problemas de adherencia o dificultades logísticas asociadas al monitoreo (23).

Los hallazgos de este estudio tienen implicancias relevantes para la práctica clínica y la organización de los servicios de salud mental. En primer lugar, ponen en evidencia la urgencia

de reducir las barreras estructurales que retrasan el inicio de la clozapina, incluyendo la excesiva centralización del manejo, las limitaciones en el acceso al monitoreo y la falta de capacitación específica del personal de salud (24).

Desde una perspectiva de política pública, estos resultados sugieren que estrategias orientadas a la descentralización supervisada, el fortalecimiento de capacidades en niveles de atención intermedios y la estandarización de circuitos de prescripción podrían contribuir a cerrar la brecha entre la evidencia y la práctica. Abordar estas limitaciones no implica necesariamente un aumento indiscriminado del uso de clozapina, sino una utilización más oportuna, equitativa y alineada con las recomendaciones clínicas.

Si bien estos hallazgos provienen de una red específica del sistema de seguridad social peruano, las barreras identificadas y las estrategias potenciales para abordarlas son altamente relevantes para otros sistemas públicos de salud mental en países de ingresos bajos y medianos, donde la implementación de tratamientos altamente efectivos suele verse limitada por factores organizacionales más que clínicos.

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño observacional y a la fuente de datos utilizada. El uso de bases administrativas limita la disponibilidad de variables clínicas detalladas, como la severidad psicopatológica, la respuesta sintomática, las dosis y la duración exacta de tratamientos previos, la adherencia, los efectos adversos y los parámetros completos de monitoreo, lo que restringe una caracterización clínica más fina de los pacientes.

Adicionalmente, la fecha del primer registro electrónico de clozapina no necesariamente refleja el inicio clínico real del tratamiento, especialmente durante los primeros años del periodo estudiado, cuando la historia clínica electrónica se encontraba en proceso de implementación. Esta limitación pudo haber influido en la interpretación de los análisis temporales, particularmente en las estimaciones relacionadas con el inicio y la discontinuación temprana del tratamiento.

Debe considerarse también la presencia de confusión por indicación (confounding by indication), dado que los pacientes que recibieron clozapina probablemente presentaban mayor gravedad clínica, mayor refractariedad o trayectorias asistenciales más complejas en comparación con aquellos que no la recibieron. Aunque se realizaron análisis ajustados por las variables clínicas y asistenciales disponibles, no es posible descartar completamente la influencia de factores no medidos que hayan condicionado tanto la indicación de clozapina como los patrones observados de uso y continuidad.

Finalmente, los resultados corresponden a una red prestacional específica del sistema de seguridad social peruano, lo que puede limitar su extrapolación directa a otros contextos nacionales o internacionales con diferentes modelos de organización, financiamiento y acceso a servicios de salud mental. No obstante, muchas de las barreras identificadas son consistentes con las descritas en otros sistemas públicos de países de ingresos medios.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta fortalezas relevantes. Se trata de una muestra amplia y representativa de la práctica clínica real, con un periodo de observación prolongado que permite describir patrones asistenciales en el uso de clozapina. El enfoque poblacional y basado en datos del sistema de salud, en este caso referente a la Red Asistencial Almenara de EsSalud, ofrece una perspectiva complementaria a los estudios clínicos controlados, aportando evidencia contextualizada sobre brechas de implementación en entornos reales. Además, hasta donde se tiene conocimiento, este es uno de los primeros estudios en caracterizar de manera sistemática el uso, la cobertura y la continuidad del tratamiento con clozapina en pacientes con esquizofrenia dentro del sistema de salud peruano, proporcionando evidencia local relevante para futuras investigaciones, intervenciones clínicas y políticas públicas en salud mental.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S, Carpenter WT, Jr., DeLisi LE, Gaebel W, et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. *Schizophrenia research*. 2024;264:1-28. DOI: 10.1016/j.schres.2023.11.015
- 2 Samara M, Alevizopoulos G, Bozikas VP, Chatzimanolis I, Dikeos D, Mougiakos T, et al. Current perspectives on the recognition and management of treatment-resistant schizophrenia: challenges and opportunities. *Expert review of neurotherapeutics*. 2025;25(5):505-19. DOI: 10.1080/14737175.2025.2484434
- 3 Rowntree R, Murray S, Fanning F, Keating D, Szigeti A, Doyle R, et al. Clozapine use - has practice changed? *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020;34(5):567-73. DOI: 10.1177/026988112091315
- 4 Qubad M, Bittner RA. Second to none: rationale, timing, and clinical management of clozapine use in schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2023;13:DOI: 20451253231158152.

- 5 Baig AI, Bazargan-Hejazi S, Ebrahim G, Rodriguez-Lara J. Clozapine prescribing barriers in the management of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Medicine*. 2021;100(45):e27694. DOI: 10.1097/MD.00000000000027694
- 6 Baptista T, Motuca M, Serrano A, Perez Lo Presti A, Fernandez-Arana A, Olmos I, et al. An expert review of clozapine in Latin American countries: Use, monitoring, and pharmacovigilance. *Schizophrenia research*. 2024;268:60-5. DOI: 10.1016/j.schres.2023.10.025
- 7 Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37–51. Doi: 10.1111/acps.12742
- 8 Villarreal-Zegarrra D, García-Serna J, Segovia-Bacilio P, Mayo-Puchoc N, Navarro-Flores A, Huarcaya-Victoria J. In-Person and Teleconsultation Services at a National Hospital in Peru: Time Series Analysis of General and Psychiatric Care Amid the COVID-19 Pandemic. *JMIR Ment Health*. 2024;11:e53980. doi: 10.2196/53980
- 9 Simon GE, Rossom RC, Iturralde E, Ahmedani BK, Waring SC, Owen-Smith AA, et al. Clozapine Use Among People With Psychotic Disorders Who Experience Specific Indications for Clozapine. *The Journal of clinical psychiatry*. 2024;85(2). doi: 10.4088/JCP.23m14833
- 10 Whiskey E, Barnard A, Oloyede E, Dzahini O, Taylor DM, Shergill SS. An evaluation of the variation and underuse of clozapine in the United Kingdom. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2021;143(4):339-47. DOI: 10.1111/acps.13280
- 11 Sagud M, Breznoscakova D, Celofiga A, Chihai J, Chkonja E, Ristic Ignjatovic D, et al. An expert review of clozapine in Eastern European countries: Use, regulations and pharmacovigilance. *Schizophrenia research*. 2024;268:53-9. DOI: 10.1016/j.schres.2023.09.002
- 12 Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, et al. A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan. *Psychiatry research*. 2021;297:113764. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113764
- 13 Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, et al. Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan. *Journal of psychiatric research*. 2021;141:116-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.041
- 14 Lin CH, Chan HY, Hsu CC, Chen FC. Temporal trends in clozapine use at time of discharge among people with schizophrenia at two public psychiatric hospitals in Taiwan, 2006-2017. *Sci Rep*. 2020;10(1):17984. DOI: 10.1038/s41598-020-75022-8
- 15 Shih YJ, Lin CH, Chou LS. The factors associated with clozapine polypharmacy for schizophrenia patients discharged from a large public psychiatric hospital in Taiwan, 2006-2021. *Medicine*. 2024;103(51):e40897. DOI: 10.1097/MD.00000000000040897
- 16 Xu SW, Dong M, Zhang Q, Yang SY, Chen LY, Sim K, et al. Clozapine prescription pattern in patients with schizophrenia in Asia: The REAP survey (2016). *Psychiatry research*. 2020;287:112271. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.02.056
- 17 Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(1):37-51. DOI: 10.1111/acps.12742
- 18 Daod E, Krivoy A, Shoval G, Zubedat S, Lally J, Vadas L, et al. Psychiatrists' attitude towards the use of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia: A nationwide survey. *Psychiatry research*. 2019;275:155-61. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.029
- 19 Bittner RA, Reif A, Qubad M. The ever-growing case for clozapine in the treatment of schizophrenia: an obligation for psychiatrists and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2023;36(4):327-36. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000871
- 20 Ventura AMB, Hayes RD, Fonseca de Freitas D. Ethnic disparities in clozapine prescription for service-users with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review. *Psychological medicine*. 2022;52(12):2212-23. DOI: 10.1017/S0033291722001878
- 21 Reeves S, Bertrand J, Obee SJ, Hunter S, Howard R, Flanagan RJ. A population pharmacokinetic model to guide clozapine dose selection, based on age, sex, ethnicity, body weight and smoking status. *British journal of clinical pharmacology*. 2024;90(1):135-45. DOI:10.1111/bcp.15691
- 22 Flanagan RJ, Hunter S, Obee SJ, Reeves S. Clozapine: Dose, Sex, Ethnicity, Smoking Habit, Age, Body Weight, and Plasma Clozapine and N -Desmethylclozapine (Norclozapine) Concentrations in Clinical Practice. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2023;43(2):131-8. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001653
- 23 Grover S, Naskar C. Patient and caregivers perspective about clozapine: A systematic review. *Schizophrenia research*. 2024;268:223-32. DOI: 10.1016/j.schres.2023.06.005
- 24 De Leon J. Promoting safer and wider worldwide use of clozapine. *Schizophrenia research*. 2024;268:1-6. DOI: 10.1016/j.schres.2024.03.003