



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

**OLANZAPINA COMO FACTOR DE RIESGO PARA APARICIÓN DE LEUCOPENIA Y
NEUTROPENIA EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA EN EL PERÍODO
JUNIO 2020 A JUNIO 2022 DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA INFANTOJUVENIL
DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Para optar el título de especialista en
PSIQUIATRÍA**

AUTOR

Messa Aguilar, Wendy Leslie (0000-0001-9142-0155)

ASESOR

Bottoni Tito, Elard Manuel (0000-0002-0080-7715)

Lima, Perú

2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

AUTOR: Messa Aguilar, Wendy Leslie

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 73370107

Datos de asesor

ASESOR: Bottoni Tito, Elard Manuel

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 10644940

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: *Chieng Duran, José David*

DNI: 06980185

ORCID: 0000-0002-0745-2523

SECRETARIO: *Sulca Quispe, Rafael Emiliano*

DNI: 09037610

ORCID: 0000-0002-9261-4928

VOCAL: *León Castro, Héctor Moisés*

DNI: 06038756

ORCID: 0000-0002-5222-2380

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.24

Código del Programa: 912909

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Dentro de las patologías psiquiátricas, la anorexia nerviosa muestra gravedad debido a la alta incidencia de condiciones psiquiátricas comórbidas, resistencia al tratamiento y al riesgo sustancial de muerte por complicaciones médicas y suicidio. Los pacientes se caracterizan por su miedo notorio e intenso a aumentar de peso y una imagen corporal distorsionada, con una incapacidad para reconocer la gravedad de su condición: un peso anormal y significativamente bajo.¹

Al ser una patología de etiología multifactorial, su tratamiento representa un reto para la medicina. En la actualidad existen varias directrices sobre como manejar esta patología, entre ellas guías de práctica clínica internacionales del Instituto Nacional para la excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) y de la Asociación Psiquiátrica Americana como las más actuales. Tienen entre sus objetivos el tratar el déficit severo de peso corporal, restituir la ingesta nutricional y tratar los síntomas psicológicos y conductuales asociados.²

Si bien es cierto, en el manejo de la anorexia nerviosa el tratamiento inicial no es la farmacoterapia, si no la rehabilitación nutricional y psicoterapia, en la actualidad existe un amplio abanico de medicamentos para su uso en pacientes con AN que surgieron de la observación inicial de que estos pacientes tienen síntomas centrales que pueden sugerir la presencia de una alteración biológica. Las ideas casi delirantes sobre la comida, el temor de aumento de peso y la imagen corporal junto a la obsesión y ansiedad intensa, dieron paso a que los antipsicóticos sean posibles agentes terapéuticos para la AN, dando ensayos aleatorizados que demostraron una mayor tasa de aumento de peso y un IMC más alto al final del tratamiento.^{3,4, 5.}

En la población infantil y adolescente con AN, las principales guías recomiendan un tratamiento basado en la familia, sin embargo, el tratamiento adyuvante con olanzapina se ha ido informando en adolescentes en el transcurrir de los años.^{6, 7.}

La olanzapina, a bajas dosis podrían ser útil en lograr el aumento de peso que no se obtuvo con la rehabilitación nutricional ni la psicoterapia. Existen algunos estudios, uno de revisión sistemática y otro metaanálisis^{8, 9} sobre

el uso de olanzapina en AN demostrando que en adultos hay eficacia en el tratamiento de la AN con un aumento de peso al final del tratamiento. Sin embargo, su efecto como tratamiento adyuvante en adolescentes no está claro aún.

A esta incertidumbre sobre la eficacia de antipsicóticos en este grupo etario de enfermos con AN, se le unen los efectos adversos asociados al uso de antipsicóticos de segunda generación, que se saben que son más frecuentes entre los pacientes pediátricos y adolescentes, además de población adulta mayor.¹⁰

Entre los efectos adversos de la olanzapina destacan los efectos a nivel metabólico (que contribuirían con el objetivo de aumento de peso en pacientes con AN) pero también están las alteraciones hematológicas que por su morbilidad cobrarían importancia, en especial la alteración de la serie blanca.

Teniendo en cuenta que la patológica de conducta alimentaria como la anorexia nerviosa implica déficits nutricionales que llevan a deterioro de la función inmunitaria, el incrementar el riesgo de problemas hematológicos recetando antipsicóticos de segunda generación podría ser contraproducente a la hora de enfrentar este cuadro psiquiátrico, en la literatura actual se encuentra escasa información sobre dichos efectos adversos, dentro de estos, existe un reporte de serie de casos en Perú¹¹ que origina el interés en realizar un estudio de casos y controles para establecer alguna relación entre la aparición o exacerbación de leucopenia en pacientes adolescentes con anorexia nerviosa

I.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿El uso de olanzapina es un factor de riesgo para desarrollar leucopenia y/o neutropenia en adolescentes con anorexia nerviosa en el periodo de junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?

I.3. OBJETIVOS

I.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de olanzapina es un factor de riesgo para desarrollar leucopenia y/o neutropenia en adolescentes con anorexia

nerviosa en el periodo de junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

I.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Explorar las características sociodemográficas de los adolescentes con anorexia nerviosa en el periodo de junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Identificar la prevalencia de anorexia nerviosa en adolescentes en el periodo de junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Describir las comorbilidades psiquiátricas de adolescentes con anorexia nerviosa en el periodo de junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

I.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los trastornos de conducta alimentaria (TCA) son patologías muy complejas en los que se entremezclan aspectos socioculturales, conductuales, cognitivos, somáticos, neuroendocrinos. Estos trastornos son importantes debido a su gravedad e impacto, no solo del mismo si no también del entorno familiar, además de que repercute en el desarrollo futuro del paciente.

La anorexia nerviosa es uno de los TCA más representativos de este grupo, además de que es el único que tiene como una de sus complicaciones la muerte del paciente de manera directa o indirecta por las comorbilidades médicas a las que lleva su desarrollo a lo largo del proceso de enfermedad. La edad de inicio de esta patología generalmente se da en la adolescencia media, entre los 14 y 18 años, además se estima que es 10 a 20 veces más frecuente en mujeres que en varones. ²

Para realizar el diagnóstico de este trastorno tenemos criterios tanto de la DSM 5 como del CIE-10, siendo el DSM 5 el que contiene un acápite de severidad según el IMC del paciente, ya que este al aumentar la gravedad refleja los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión por parte del equipo multidisciplinario y el entorno familiar.¹²

Dentro del manejo, este debe ser multidisciplinario incluyendo al psiquiatra, psicólogo, nutricionista y médico pediatra o internista. Dentro del ámbito psiquiátrico, las intervenciones farmacológicas no son un tratamiento inicial o primario para la anorexia nerviosa, sin embargo, este es utilizado para ayudar en el aumento de peso en aquellos en los cuales no se logra dicho objetivo a pesar de la rehabilitación nutricional y psicoterapia, además posiblemente ayuden a la reducción de síntomas depresivos. Dentro de los psicofármacos, la olanzapina a dosis bajas puede aportar beneficio en el aumento de peso¹³. A pesar de ello, la olanzapina en este grupo de pacientes puede tener efectos deletéreos en su salud, incluyendo efectos adversos que pueden aumentar la morbimortalidad como las alteraciones hematológicas, que en los casos más extremos estaría la agranulocitosis, complicación que puede finalmente llevar a la muerte si no es identificada y tratada a tiempo.

Es por ello que el presente proyecto tiene relevancia científica ya que, al analizar si el uso de olanzapina está relacionado a la presentación de efectos adversos hematológicos como leucopenia y neutropenia en este grupo poblacional, se puede instaurar nuevas medidas de control sanguíneo. Además, tiene relevancia práctica ya que, al generar un punto de partida sobre el análisis de factores asociados a estos efectos adversos, es que se puede realizar una selección más precisa de pacientes adolescentes con anorexia nerviosa que sean candidatos idóneos para el uso de este psicofármaco.

I.5. DELIMITACIÓN

Pacientes adolescentes desde los 12 a 17 años con diagnóstico de Anorexia nerviosa según los criterios CIE-10 que estén hospitalizados en el servicio

de psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins el periodo de junio 2020 a junio 2022.

I.6. VIABILIDAD

La institución ha autorizado la investigación y cuenta con el apoyo de los especialistas y los recursos económicos para desarrollarla. Se accederá al archivo de historias clínicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

II. MARCO TEORICO

II.1. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

(A) En el estudio de Swenne et al., presentó un estudio en el cual se evaluó a 47 pacientes adolescentes con TCA a través de análisis de sangre periódicos antes, durante y 3 meses después de tratar con olanzapina. En la sección de resultados primarios se evidenció la presencia de alteraciones hematológicas en la serie blanca, por lo que recomiendan observación más cercana en pacientes con bajo peso antes del inicio del tratamiento con olanzapina, ya que podrían ser más vulnerables a los efectos adversos posibles y que posiblemente la rehabilitación nutricional .¹⁴

(B) Spettigue et al. evaluaron la efectividad y seguridad del tratamiento adyuvante con olanzapina para adolescentes de bajo peso con anorexia nerviosa, a través de un ensayo abierto no aleatorizado entre 2010 y 2014. Los participantes recibieron un tratamiento estándar y se les invitó a tomar olanzapina en el momento de la inscripción en el estudio. Los participantes podían aceptar, continuar o suspender la olanzapina a medida que avanzaba el tratamiento. Se controlaron el peso y los resultados psicológicos. De 239 adolescentes evaluados, 65 cumplieron con los criterios de inclusión, 38 se inscribieron en el estudio y 32 se mantuvieron para el análisis. Veintidós participantes tomaron olanzapina (grupo de medicación) y diez participantes no (grupo de comparación). Los participantes del grupo de medicación demostraron una mayor

tasa de aumento de peso en comparación con los que no recibieron olanzapina ($p = 0,012$). No se observaron eventos adversos graves, aunque siete participantes (31,8 %) interrumpieron la olanzapina debido a un efecto secundario. Los resultados preliminares sugieren que la olanzapina puede ayudar a facilitar el aumento de peso en adolescentes con AN. Se discute la importancia del seguimiento médico durante el curso del tratamiento.⁷

(C) En otro estudio, De Filippo et al analizaron la prevalencia de trastornos hematológicos en una amplia cohorte de 318 pacientes con AN (20,4±5,6 años, índice de masa corporal (IMC) 15,9±1,6 kg/m²), reclutadas en la Unidad de Consulta Externa de Desnutrición secundaria. A los Trastornos de la Conducta Alimentaria en el Departamento de Medicina Clínica y Cirugía del Hospital Universitario Federico II, desde febrero de 1991 hasta diciembre de 2012. Los datos hematológicos mostraron que el 16,7% de los pacientes tenían anemia, el 7,9% neutropenia y el 8,9% trombocitopenia. Estas anomalías estaban estrictamente relacionadas con la duración de la enfermedad ($P=0,028$) y con la desnutrición proteico-energética, en particular, el IMC y el ángulo de fase ($P<0,001$), así este estudio ofrece una descripción de la incidencia de defectos hematológicos en una muestra seleccionada y amplia de pacientes con AN, sugiriendo que su incidencia está relacionada con el grado y la duración de la desnutrición proteico-energética.¹⁵

ANTECEDENTES NACIONALES

(A) En el ámbito nacional, Bottoni y Messa recopilaron una serie de casos de pacientes con anorexia nerviosa adolescentes que desarrollaron efectos adversos hematológicos, hallaron valores de pancitopenia en 2 de los 3 casos estudiados Finalmente recomienda que se debería considerar una mayor vigilancia hematológica en dicha población al iniciar el tratamiento con olanzapina y replantear nuestros conocimientos en cuanto a la frecuencia de dichos efectos secundarios.¹¹

II.2. BASES TEORICAS

II.2.1. ANOREXIA NERVIOSA

GENERALIDADES

La anorexia nerviosa junto a la bulimia nerviosa, representan en conjunto la 12ma causa principal de años de vida ajustados por discapacidad entre más de 300 trastornos físicos y mentales en mujeres adolescentes en países de altos ingresos. Se ha visto que la prevalencia es mayor en países de altos ingresos.

Este trastorno está dentro del capítulo de Trastornos alimentarios y de la ingestión de alimentos del DSM-5.¹⁶

En los pacientes adolescentes, el criterio de peso de referencia es una cuestión no resuelta a diferencia que en los adultos. Por lo que el uso de tala estandarizadas como las de IMC para la edad de la CDC podría ser más útil al momento de evaluar a un paciente adolescente con anorexia nerviosa, donde un IMC por debajo del percentil p10 se define como el umbral inferior de peso de la AN.¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en EEUU es de aproximadamente 1 a 2 % entre las mujeres, mientras que en la población adolescente es de 0.3% a 0.7%. La máxima incidencia se presenta entre los 14 a 18 años, es decir en la adolescencia tardía, la cual va aumentando con la edad. Al hablar de distribución por sexo, se ha visto que la relación de hombre mujer es de 1 a 10.

En cuanto a la mortalidad, se ha informado que estaría entre u 5 a 7%, aunque en otras muestras llegan hasta 18%. La muerte de un paciente con AN, suele ser secundaria a complicaciones médicas de inanición (50%) o suicidio (50%).¹⁸

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Esta patología no tiene una causa única, y como la mayoría de trastornos psiquiátricos, tiene un origen multifactorial. Así pues, podemos destacar los siguientes factores:

- Factores biológicos

La anorexia nerviosa es altamente heredable, se ha observado en estudios familiares, de gemelos y de adopción que en la anorexia nerviosa los factores genéticos contribuyen a la propensión de este trastorno. Así pues, Thornton encontró tasas de heredabilidad entre 0.5 y 0.8. Contrario a la creencia popular, la mayor parte de su varianza se explica por defectos genéticos aditivos. Los estudios de gemelos idénticos han demostrado que los factores socioculturales no es una de las causas principales de este trastorno. La otra fuente son los factores ambientales específicos o individuales (como traumas y experiencias vitales estresantes), lo que explican del 0.35 a 0.45 de la varianza.¹⁹ Otra evidencia que respalda una base genética está dada por un metaanálisis de aproximadamente 3500 personas con anorexia nerviosa y 11000 controles, donde se identificó un locus importante en el cromosoma 12 que se asoció a la anorexia nerviosa.²⁰

- Factores psicológicos

En este caso el temperamento y el tipo de personalidad juegan un rol importante como factores de riesgo asociados con la AN. Se sabe que los rasgos de personalidad perfeccionista, anancástica y evasiva son probablemente hereditarios.²¹

- Factores ambientales/culturales

Algunos factores como presiones sociales relacionadas con la delgadez y la apariencia pueden desencadenar el inicio de dietas extremas en personas vulnerables. La occidentalización de la cultura, con énfasis en el “ideal delgado” se ha asociado a AN en países asiáticos e inmigrantes a Europa y América.²²

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y CURSO DE LA ENFERMEDAD

Los criterios del DSM-5 se encuentran en la Tabla 1. El criterio D, que era la presencia de amenorrea, se ha eliminado por su nula aplicabilidad en varones, niñas premenarquicas y mujeres que tomen anticonceptivos.

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ANOREXIA NERVIOSA (DSM-5)
a. Restricción de la ingesta energética, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, la etapa del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado.
b. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, o una conducta persistente para evitar ganar peso, incluso estando por debajo del peso normal.
c. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del peso corporal bajo actual.

Debido a la evolución prolongada del trastorno es importante diagnosticarlo de forma precoz. Estudios de seguimiento a largo plazo de la AN en adultos sugieren tasas de cronicidad (AN de más de 5 años) ²³

COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS DE LA ANOREXIA NERVIOSA

Las citopenias y cambios en medula ósea se han observado en pacientes con AN, los cuales pueden revertirse con rehabilitación nutricional en semanas o meses. ²⁴

Estas citopenias se dan debido a la transformación gelatinosa de la médula ósea, que se caracteriza por aparición de depósitos de mucopolisacáridos en reemplazo de la grasa normal de la médula ósea.

En orden de frecuencia se presentan anemia (33%),leucopenia (33%) y trombocitopenia (5-10%). La gravedad de los cambios en la médula ósea es directamente proporcional a la gravedad de la anorexia nerviosa. ²⁵

Teniendo en cuenta que los pacientes que desarrollan leucopenia con o sin neutropenia son más propensos a desarrollar complicaciones infecciosas y sin mostrar muchas veces, signos de infección como fiebre, los médicos deben tener un umbral más bajo que con un sujeto sin anorexia nerviosa, ya que un estudio retrospectivo se concluyó que el diagnóstico de infección en pacientes con AN a menudo se retrasaba y ocurrían mayores complicaciones.²⁶

TRATAMIENTO DE LA ANOREXIA NERVIOSA

- PSICOTERAPIA Y REHABILITACIÓN NUTRICIONAL

Dentro del tratamiento de la anorexia nerviosa, generalmente se incluye rehabilitación nutricional y psicoterapia como pilares de la pauta terapéutica.

La psicoterapia está dentro el tratamiento estándar de la AN. Múltiples terapias se han adaptado o desarrollado para este trastorno, sin embargo, no hay evidencia que justifique la elección de uno sobre otro.²⁷ Por lo que la elección de la psicoterapia se da en base a las preferencias del paciente, edad, disponibilidad y costo. Dentro de las opciones a elegir se tienen la Terapia cognitivo-conductual (TCC) que ayuda a cambiar las cogniciones disfuncionales y trastornos conductuales; Psicoterapia psicodinámica que aborda significados conscientes e inconscientes de los síntomas del trastorno; Entrevista motivacional, usado para incentivar al paciente con AN a aumentar de peso analizando los pros y contras del trastorno; Terapia familiar, que es una de las terapias que benefician más a los adolescentes, habiendo el método Maudsley que se enfoca en el aumento de peso, poniendo los padres a cargo de tomar decisiones sobre alimentación adecuada, a medida que el paciente mejora, se le transfiere gradualmente el manejo de su alimentación, además de abordarse otros problemas relacionados al funcionamiento familiar.^{28, 29}

La rehabilitación nutricional se indica como el primer paso del tratamiento de los pacientes gravemente enfermos con anorexia nerviosa y bajo peso, sin embargo, pacientes que no tienen bajo peso

también pueden recibir rehabilitación nutricional si la pérdida de peso reciente fue rápida y significativa.³⁰

No existe un objetivo estandarizado, pero una medida razonable para un peso mínimo aceptable en adolescentes es conseguir un percentil de IMC (según edad y sexo) entre p13 y p30.³¹ El objetivo semanal de incremento de peso es de acuerdo a la situación del paciente³²:

- Hospitalizado: 0.9 a 1.4 kg.
- En hospitalización parcial: 0.5 – 0.9 kg
- Ambulatorio: 0.2 -0.5 kg

En las primeras semanas de rehabilitación nutricional, el paciente puede aumentar rápidamente de peso debido a la retención de líquidos y una tasa metabólica inicial baja, por lo que es importante que si existiese un aumento de peso mayor a 1.4 kg por semana, establecer un control más cuidadoso del síndrome de realimentación y retención de líquidos.³⁰

- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento con psicofármacos no es un tratamiento inicial o primario en la anorexia nerviosa.³⁰ Sin embargo, la farmacoterapia podría ser usada como adyuvante en pacientes con enfermedades agudas que no aumenten de peso a pesar del tratamiento inicial con rehabilitación nutricional y psicoterapia.

Entre los fármacos usados en la AN tenemos a los antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS), antipsicóticos y otros usados en menor frecuencia (por ejemplo, D-cicloserina).

Los pacientes, así como también los padres o apoderados en el caso de los adolescentes, podrían negar su consentimiento debido a preocupaciones generales sobre la seguridad de los medicamentos, las cuales pueden disminuir a través de la psicoeducación.

Cuando el paciente o los padres den su aprobación para el uso de psicofármacos, el personal médico debe tener en cuenta diversos factores a la hora de la prescripción:

- Iniciar con dosis pequeñas
Debido a que los pacientes con bajo peso tiene un riesgo mayor de presentar efectos adversos.^{30, 33}
Además la disminución de proteínas corporales aumenta el porcentaje de fármaco libre en suero y la menor cantidad de tejido adiposo disminuye el volumen de distribución. Existen problemas farmacocinéticos debido a la absorción deficiente o toxicidad del fármaco, estos suceden por la inanición, los vómitos, deshidratación o exceso de hidratación. Una especial mención, es que el antidepresivo Bupropion debe evitarse porque está asociado a mayor incidencia de convulsiones en pacientes con TCA, especialmente aquellos que presenten atracones y purgas.³³
- Considerar las complicaciones médicas de la AN
Los fármacos como los antipsicóticos y antidepresivos deben usarse con precaución en paciente desnutridos, por ejemplo, la inanición podría causar bradicardia, hipotensión, disminución de la variabilidad cardiaca y síndrome de QT largo, por lo que deberíamos evitar los fármacos que prolongan la conducción cardiaca.³⁴
- Evitar el uso de combinaciones de medicamentos
No hay datos convincentes que apoyen el uso combinado de psicofármacos en pacientes con AN.

El objetivo principal de un paciente con AN médicamente estable es el aumento de peso, por lo que cuando no se logra con rehabilitación nutricional y psicoterapia, se podría añadir el uso de antipsicóticos o antidepresivos, estos últimos con menor evidencia.

- **ANTIPSIKÓTICOS**
OLANZAPINA: en pacientes que no logren el objetivo semanal de aumento de peso, se sugiere adicionar olanzapina en dosis de 2.5 mg a 10 mg por día. Este fármaco es el que se ha estudiado de manera más amplia para el tratamiento de anorexia nerviosa que otros antipsicóticos, estudios refieren que podría ayudar a

recuperar el peso. Se tolera bien usualmente, sin indicios de efectos metabólicos adversos que se ven cuando se prescribe olanzapina en otras patologías. ^{4, 35, 36.}

Aun así, la experiencia publicada es limitada y aún existen preocupaciones sobre la duración de los efectos beneficiosos en el peso, así como aparición de complicaciones metabólicas u otros problemas que puedan surgir a mediano y largo plazo. Además de los efectos metabólicos, un problema que también se podría esperar de este fármaco son los eventos adversos hematológicos, que, si bien no son tan frecuentes, Swenne et al ⁴ encontró alteraciones hematológicas en la serie blanca cuando se instauró olanzapina a dosis bajas en un grupo de 47 pacientes con anorexia nerviosa, aunque no se llegó a suspender el fármaco, se evidenció que la incidencia de leucopenia era mayor en aquellos con desnutrición. En el reporte de una serie de casos realizado por Bottoni et al.¹¹, se encontraron 3 casos de efectos adversos hematológicos en pacientes adolescentes con anorexia nerviosa en el transcurrir de un año, que se revirtieron cuando se suspendió el fármaco. Por lo que los autores sugirieron que debían realizarse mayores controles hematológicos en este grupo de pacientes y replantear nuestros conocimientos en cuanto a la frecuencia de dichos efectos secundarios.

- OTROS ANTIPSICÓTICOS

no existen datos muy convincentes para el uso de antipsicóticos diferentes a la olanzapina como risperidona ³⁷, quetiapina³⁸ o aripiprazol³⁹.

- ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos no muestran datos convincentes como adyuvantes a la recuperación de peso en pacientes con AN. Ni los antidepresivos ISRS ni tricíclicos ayudaron a mejorar los síntomas de anorexia nerviosa, según algunas revisiones. ^{30, 40,}

Al momento no existe respaldo de una terapia farmacológica de mantenimiento para prevenir recaídas, así para aquellos que se han recuperado de un episodio de AN, es la psicoterapia de mantenimiento lo que debe instaurarse.

II.3. DEFINICIONES CONCEPTUALES

II.3.1. ANOREXIA NERVIOSA

Trastorno de la conducta alimentaria caracterizado por un esfuerzo incesante por adelgazar, percepción distorsionada de la imagen corporal, miedo intenso a volverse obeso y restricción de consumo de alimentos, dando lugar a un peso corporal muy bajo.

II.3.2. LEUCOPENIA

Reducción del recuento de leucocitos circulantes en sangre a $< 4500/\text{microL}$ en la mayoría de laboratorios.

II.3.3. NEUTROPENIA

Es usualmente definida como un conteo de neutrófilos < 1500 células/microL en un adulto. La OMS usa valores de ≤ 1800 células/microL.

Puede categorizarse como:

- Leve: ≥ 1000 y < 1500 células/microL
- Moderada: ≥ 500 y < 1000 células/microL
- Severa: < 500 células/microL

II.3.4. AGRANULOCITOSIS

Conteo de neutrófilos menor a 200 células/microL.

II.3.5. PESO SIGNIFICATIVAMENTE BAJO

De acuerdo con el DSM-5, el peso significativamente bajo se define como “peso inferior al mínimo normal”; la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos definen el bajo peso corporal como un IMC $< 18,5$

kg/m², en adolescentes el peso inferior al mínimo normal correspondería a IMC/edad por debajo del percentil 10.¹⁷

II.3.6. DISTORSIÓN DE IMAGEN CORPORAL

Consiste en una percepción alterada de las dimensiones y otros rasgos del propio cuerpo.

II.3.7. PSICOTERAPIA

Es un tratamiento típicamente interpersonal basado en principios psicológicos. La elección del tipo de psicoterapia más apropiado se basa en parte en el problema o diagnóstico específico del paciente.

II.3.8. REHABILITACIÓN NUTRICIONAL

Realimentación en pacientes desnutridos. En enfermos con AN, mejora las secuelas psicológicas del estado de bajo peso, incluidas depresión, ansiedad y deterioro cognitivo.

II.3.9. PSICOFARMACOLOGÍA

Es el estudio sobre el uso de medicación que trata desórdenes mentales. Es un campo complejo que requiere un estudio para mantenerse al día con nuevos avances.

II.3.10. IMC PARA LA EDAD

Es un indicador de la relación entre peso y talla, la CDC y OMS recomienda clasificar el estado nutricional de adolescentes de acuerdo a IMC para la edad.

II.3.11. COMORBILIDAD PSIQUIATRICA

Presencia de otras enfermedades psiquiátricas en el contexto de diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica principal.

II.3.12. ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Grupo de antipsicóticos que se caracterizan por producir menores efectos adversos de tipo extrapiramidal e hiperprolactinemia en comparación con los antipsicóticos de primera generación.

II.4. HIPÓTESIS

H₀: Los adolescentes con diagnóstico de anorexia nerviosa presentan efectos adversos de leucopenia y/o neutropenia por uso de olanzapina.

H₁: Los adolescentes con diagnóstico de anorexia nerviosa no presentan efectos adversos de leucopenia y/o neutropenia por uso de olanzapina.

III. METODOLOGIA

III.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles, con enfoque cuantitativo, estadística inferencial.

III.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es observacional porque se identificará y registrará los eventos adversos hematológicos que se presenten en usuarios adolescentes de olanzapina con diagnóstico previo de anorexia nerviosa en el periodo de junio 2020 a junio 2022; es retrospectivo porque implica la recopilación de datos obtenidos a partir de las historias clínicas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión; es analítico porque se evaluaron las características de que presentan los pacientes con anorexia nerviosa que usan olanzapina, estableciendo comparaciones entre los grupos que desarrollan leucopenia y/o neutropenia y los que no lo desarrollan. De casos y controles porque permite la comparación de dos grupos, para establecer asociación de uso de olanzapina como factor de riesgo para desarrollar leucopenia y/o neutropenia.

Se define como CASO a aquel paciente con anorexia nerviosa usuario de olanzapina que desarrolle leucopenia/neutropenia

Se define con CONTROL a aquel paciente con anorexia nerviosa usuario de olanzapina que no desarrolle leucopenia/neutropenia

III.3. POBLACION Y MUESTRA

III.3.1. POBLACION

CASOS

Criterios de inclusión:

- Paciente de 12 a 17 años con diagnóstico de anorexia nerviosa según criterios de DSM-5 o CIE-10 que cursan con leucopenia y/o neutropenia después de usar olanzapina
- No antecedente de uso de otros antipsicóticos.
- Médicamente estables
- Historias clínicas con datos completos.

Criterios de exclusión:

- Paciente de 12 a 17 años con diagnóstico de anorexia nerviosa según criterios de DSM- 5 o CIE-10 que mantienen un recuento dentro de valores normales de leucocitos/neutrófilos después de usar olanzapina
- Antecedente de alteración sanguínea: anemia, trombocitopenia, leucopenia, previo al uso de olanzapina.
- Presencia de otro trastorno de conducta alimentaria.
- Inestabilidad médica al inicio de hospitalización.
- Historias clínicas con datos incompletos.

CONTROLES

Criterios de inclusión:

- Paciente de 12 a 17 años con diagnóstico de anorexia nerviosa según criterios de DSM- 5 o CIE-10 que mantienen un recuento dentro de valores normales de leucocitos/neutrófilos después de usar olanzapina
- No antecedente de uso de otros antipsicóticos.
- Médicamente estables
- Historias clínicas con datos completos.

Criterios de exclusión:

- Paciente de 12 a 17 años con diagnóstico de anorexia nerviosa según criterios de DSM-5 o CIE-10 que desarrollan leucopenia y/o neutropenia después de usar olanzapina
- Antecedente de alteración sanguínea: anemia, trombocitopenia, leucopenia, previo al uso de olanzapina.
- Presencia de otro trastorno de conducta alimentaria.

- Inestabilidad médica al inicio de hospitalización.
- Historias clínicas con datos incompletos.

III.3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Todos los pacientes adolescentes hospitalizados con diagnóstico de anorexia nerviosa que hayan iniciado el tratamiento con olanzapina del servicio de psiquiatría infanto juvenil desde junio 2020 a junio 2022 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por lo que la selección de muestra es no probabilística.

III.4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Edad	Número de años del paciente	Número de años según la HC	Razón discreta	Independiente cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Según lo señalado en la HC	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	Femenino, masculino
Grado de Instrucción	Ultimo grado aprobado	Según lo que indica HC	Nominal politómica	Independiente cualitativa	Analfabeto, primaria, secundaria.
Comorbilidad psiquiátrica	Presencia de dos o más trastornos psiquiátricos	N° de trastornos psiquiátricos adicionales	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0: no 1: sí
Tiempo de diagnóstico de la enfermedad	N° de meses con diagnóstico de anorexia nerviosa	Según HC, número de años de diagnóstico	Razón discreta	Independiente cuantitativa	Meses con diagnóstico de anorexia nerviosa

IMC para la edad	Percentil de IMC para la edad según tablas de la CDC	Según lo indicado en HC	Nominal politómica	Independiente cualitativo	1: percentil menor a p1 2: percentil p1 – p5 3: percentil p5-p10 4: percentil >p10
Tiempo de tratamiento con olanzapina	N° de días desde inicio de olanzapina hasta suspensión	Según lo indicado en HC	Razón discreta	Independiente cuantitativa	Días de tratamiento con olanzapina
Dosis de Olanzapina	Cantidad en mg de olanzapina	Según lo registrado en HC	Nominal politómica	Cualitativa	2,5 mg 5 mg 10 mg 15 mg 20 mg
Tiempo de inicio de eventos hematológicos	N° de días que transcurrieron desde inicio de olanzapina hasta aparición de alteraciones hematológicas	Según lo indicado en HC	Nominal politómica	Independiente cualitativa	1 – 3 días 4 – 6 días > 6 días
Duración de eventos hematológicos	N° de días de duración de leucopenia y/o neutropenia	Según lo indicado en HC	Razón discreta	Independiente cuantitativa	Días de duración de efectos adversos hematológicos
Leucocitos pre tratamiento	Número de glóbulos blancos en sangre por mm ³ , al ingreso	Según lo indicado en HC	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0: Normal: 4500 – 10500/mm ³ 1: Leucopenia: <4500/mm ³

Neutrófilos pre tratamiento	Número de neutrófilos en sangre por mm ³ , al ingreso	Según lo indicado en HC	Nominal politómica	Independiente cualitativa	0: Normal: >1499/mm ³ 1: Neutropenia leve : 1000 a 1499/mm ³ 2: Neutropenia moderada: 500 a 999/mm ³ 3:Neutropenia severa/agranulocitosis: <500/mm ³
Leucocitos post tratamiento	Número de glóbulos blancos en sangre por mm ³ , al finalizar tratamiento	Según lo indicado en HC	Nominal politómica	Independiente cualitativa	Normal:4500 – 10500/mm ³ Leucopenia: <4500/mm ³
Neutrófilos post tratamiento	Número de neutrófilos en sangre por mm ³ , al finalizar tratamiento	Según lo indicado en HC	Nominal politómica	Independiente cualitativa	(0) Normal: >1499/mm ³ (1) Neutropenia leve: 1000 a 1499/mm ³ (2) Neutropenia moderada: 500 a 999/mm ³ (3) Neutropenia/agranulocitosis severa: <500/mm ³

III.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

TECNICA:

La técnica a usar en la investigación es la observación, destinado a obtener información requerida de las historias clínicas.

INSTRUMENTOS:

Se elaboró una ficha de recolección de datos para anotar los datos sociodemográficos Y de datos clínicos de los pacientes adolescentes con anorexia nerviosa usuarios de olanzapina del servicio de psiquiatría infanto juvenil del HNERM en el periodo junio 2020 – junio 2022 (ver anexo 1).

Se utilizó tablas de IMC para la edad en percentiles dadas por la CDC (ver anexo 2)

III.6. PROCESAMIENTO Y PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Cuando ya se tengan recolectados todos los datos, se procederá a realizar una tabulación de dicha recolección para su posterior evaluación y análisis. Se usarán tablas descriptivas y tablas de contingencia para calcular el Odds Ratio (OR)

Según el tipo de variables, se usarán:

- Tabla de doble entrada para comparación y asociación
- Programas de análisis de datos: Microsoft Excel y SPSS IBM V28.1

III.7. ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitará aceptación del Comité de ética del hospital para la ejecución del proyecto.

Se requerirá la autorización del hospital para ejecutar la revisión de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

IV. CAPITULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

IV.1. Recursos

IV.1.1. Humanos

- IV.1.1.1. Autor del estudio.
- IV.1.1.2. Asesor del estudio.
- IV.1.1.3. Colaboradores del Hospital.

IV.1.2. Institucionales

- IV.1.2.1. Servicio de Psiquiatría infanto juvenil del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

IV.1.3. Materiales

- IV.1.3.1. Bibliografía consultada.
- IV.1.3.2. Equipo de cómputo.
- IV.1.3.3. Impresora.
- IV.1.3.4. Internet.
- IV.1.3.5. Memoria USB.
- IV.1.3.6. Materiales de escritorio.

IV.1.4. Financiamiento:

- Autofinanciamiento

IV.2. Cronograma

Actividades	2021		2022					
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
1. Elección del tema	X							
2. Revisión bibliográfica del tema elegido		X	X					
3. Planteamiento del problema, objetivos, hipótesis				X	X			
4. Elaboración del marco teóricos						X		
5. Metodología: tipo de estudio, operacionalización de variables, instrumentos a usar							X	
6. Informe Final								X

IV.3. Presupuesto

El proyecto es autofinanciado.

0: Normal: >1499/mm ³	()
1: Neutropenia leve: 1000 a 1499/mm ³	()
2: Neutropenia moderada: 500 a 999/mm ³	()
3:Neutropenia severa/agranulocitosis: <500/mm ³	()
12. Leucocitos post tratamiento:	
0: Normal:4500 – 10500/mm ³	() 1: Leucopenia: <4500/mm ³ ()
13. Neutrófilos post tratamiento:	
0: Normal: >1499/mm ³	()
1: Neutropenia leve: 1000 a 1499/mm ³	()
2: Neutropenia moderada: 500 a 999/mm ³	()
3:Neutropenia severa/agranulocitosis: <500/mm ³	()

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mitchell J, Peterson C. Anorexia Nervosa. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1343-1351.
- ² Sadock B, Sadock V, Ruíz P, Kaplan H. Kaplan-Sadock sinopsis de psiquiatria. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Wolters Kluwer; 2015
- ³ Attia E, Kaplan A, Walsh B, Gershkovich M, Yilmaz Z, Musante D et al. Olanzapine versus placebo for out-patients with anorexia nervosa. *Psychological Medicine*. 2011;41(10):2177-2182.
- ⁴ Attia E, Steinglass J, Walsh B, Wang Y, Wu P, Schreyer C et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):449-456.
- ⁵ Bissada H, Tasca G, Barber A, Bradwejn J. Olanzapine in the Treatment of Low Body Weight and Obsessive Thinking in Women With Anorexia Nervosa: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(10):1281-1288.
- ⁶ Norris M, Spettigue W, Buchholz A, Henderson K, Gomez R, Maras D et al. Olanzapine Use for the Adjunctive Treatment of Adolescents with Anorexia Nervosa. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011;21(3):213-220.
- ⁷ Spettigue W, Norris ML, Maras D, et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Olanzapine as an Adjunctive Treatment for Anorexia Nervosa in Adolescents: An Open-Label Trial. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(3):197-208.
- ⁸ Meftah A, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz J. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgraduate Medicine*. 2020;132(1):80-90.
- ⁹ Murray S, Quintana D, Loeb K, Griffiths S, Le Grange D. Treatment outcomes for anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychological Medicine*. 2018;49(4):535-544.
- ¹⁰ Taylor D, Barnes T, Young A, Taylor D. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell; 2021.

-
- ¹¹ Bottoni-Tito E, Messa-Aguilar W. Efectos Adversos Hematológicos Asociados con Olanzapina en Adolescentes con Anorexia Nerviosa: Reporte de 3 Casos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2022
- ¹² Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad en niños y adolescentes. 1st ed. Elsevier; 2019.
- ¹³ Couturier J, Isserlin L, Norris M, Spettigue W, Brouwers M, Kimber M et al. Canadian practice guidelines for the treatment of children and adolescents with eating disorders. *Journal of Eating Disorders*. 2020;8(1).
- ¹⁴ Swenne I, Rosling A. No Unexpected Adverse Events and Biochemical Side Effects of Olanzapine as Adjunct Treatment in Adolescent Girls with Eating Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011;21(3):221-227.
- ¹⁵ De Filippo E, Marra M, Alfinito F, Di Guglielmo M, Majorano P, Cerciello G et al. Hematological complications in anorexia nervosa. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016;70(11):1305-1308.
- ¹⁶ Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2016
- ¹⁷ Norris M, Hiebert J, Katzman D. Determining treatment goal weights for children and adolescents with anorexia nervosa. *Paediatrics & Child Health*. 2018;23(8):551-551.
- ¹⁸ Arcelus J, Mitchell A, Wales J, Nielsen S. Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(7):724.
- ¹⁹ Thornton L, Mazzeo S, Bulik C. The Heritability of Eating Disorders: Methods and Current Findings. *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders*. 2010;:141-156.
- ²⁰ Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V et al. Significant Locus and Metabolic Genetic Correlations Revealed in Genome-Wide Association Study of Anorexia Nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(9):850-858.
- ²¹ Wade T, Tiggemann M, Bulik C, Fairburn C, Wray N, Martin N. Shared Temperament Risk Factors for Anorexia Nervosa: A Twin Study. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(2):239-244.

-
- ²² Wildes J, Emery R, Simons A. The Roles of Ethnicity and Culture in the Development of Eating Disturbance and Body Dissatisfaction: A Meta-Analytic Review. *Clinical Psychology Review*. 2001;21(4):521-551.
- ²³ Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatria Polska*. 2017;51(2):205-218.
- ²⁴ Brown C, Mehler P. Medical complications of anorexia nervosa and their treatments: an update on some critical aspects. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2015;20(4):419-425.
- ²⁵ Abella E, Feliu E, Granada I, Millá F, Oriol A, Ribera J et al. Bone Marrow Changes in Anorexia Nervosa Are Correlated With the Amount of Weight Loss and Not With Other Clinical Findings. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(4):582-588.
- ²⁶ Brown R, Bartrop R, Beumont P, Birmingham C. Bacterial infections in anorexia nervosa: Delayed recognition increases complications. *International Journal of Eating Disorders*. 2005;37(3):261-265.
- ²⁷ Byrne S, Wade T, Hay P, Touyz S, Fairburn C, Treasure J et al. A randomised controlled trial of three psychological treatments for anorexia nervosa. *Psychological Medicine*. 2017;47(16):2823-2833.
- ²⁸ Carter F, Jordan J, McIntosh V, Luty S, McKenzie J, Frampton C et al. The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: A randomized, controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*. 2010;44(7):647-654.
- ²⁹ Le Grange D, Hughes E, Court A, Yeo M, Crosby R, Sawyer S. Randomized Clinical Trial of Parent-Focused Treatment and Family-Based Treatment for Adolescent Anorexia Nervosa. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;55(8):683-692.
- ³⁰ National Guideline Alliance. *Eating Disorders: Recognition and Treatment*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017
- ³¹ Hay P, Chinn D, Forbes D, Madden S, Newton R, Sugden L et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(11):977-1008.
- ³² Mehler P, Winkelmann A, Andersen D, Gaudiani J. Nutritional Rehabilitation: Practical Guidelines for Refeeding the Anorectic Patient. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2010;2010:1-7.

-
- ³³ Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, Third edition. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2006.
- ³⁴ Sachs K, Harnke B, Mehler P, Krantz M. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*. 2015;49(3):238-248.
- ³⁵ Dunican K, DeIddo D. The Role of Olanzapine in the Treatment of Anorexia Nervosa. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(1):111-115.
- ³⁶ Brewerton T, D'Agostino M. Adjunctive Use of Olanzapine in the Treatment of Avoidant Restrictive Food Intake Disorder in Children and Adolescents in an Eating Disorders Program. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017;27(10):920-922.
- ³⁷ Hagman J, Gralla J, Sigel E, Ellert S, Dodge M, Gardner R et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone for the Treatment of Adolescents and Young Adults with Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(9):915-924.
- ³⁸ Powers P, Klabunde M, Kaye W. Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review*. 2012;20(4):331-334.
- ³⁹ Frank G, Shott M, Hagman J, Schiel M, DeGuzman M, Rossi B. The partial dopamine D2 receptor agonist aripiprazole is associated with weight gain in adolescent anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2017;50(4):447-450.
- ⁴⁰ Walsh B, Attia E, Glasofer D, Sysko R. *Handbook of assessment and treatment of eating disorders*. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing; 2016.
- ⁴¹ Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12(6):400-443.



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

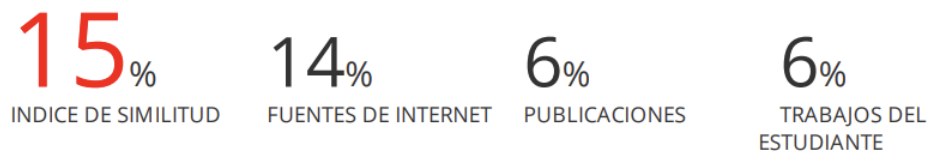
La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Wendy Leslie Messa Aguilar
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residentado
Título de la entrega: Olanzapina como factor de riesgo para aparición de leucop...
Nombre del archivo: Messa_Aguilar.docx
Tamaño del archivo: 362.52K
Total páginas: 32
Total de palabras: 5,852
Total de caracteres: 32,716
Fecha de entrega: 05-oct.-2022 03:02p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 1917589238



Olanzapina como factor de riesgo para aparición de leucopenia y neutropenia en adolescentes con anorexia nerviosa en el período junio 2020 a junio 2022 del servicio de psiquiatría infantojuvenil del H

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTE QUE CONTIENE COINCIDENCIAS



< 1%

★ www.medwave.cl

Fuente de Internet

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 10 words

Excluir bibliografía

Activo