

EFFECTOS ADVERSOS DE LA CLOZAPINA EN EL PERU

Por SANTIAGO STUCCHI,* GUIDO MAZZOTTI ** y JOHANN VEGA*

RESUMEN

Se estudió una muestra de 88 pacientes usuarios de clozapina en las ciudades de Lima y Trujillo (Perú), con el propósito de describir los efectos colaterales que se presentan con este fármaco. La evaluación de los pacientes fue mediante una encuesta en la que se consignaron todas las molestias presentes en los últimos 15 días. Los datos hematológicos fueron proporcionados por Laboratorios Sandoz (actual Novartis). La población fue básicamente joven (edad promedio: 31,08 años), de raza mestiza (89,77%) y con predominio del sexo masculino (72,73%). El tiempo promedio de tratamiento fue de 38,27 semanas, con una dosis promedio de 242,76 mg/d. Asimismo, el uso de farmacoterapia concomitante fue menor que en trabajos previos (30,7% de pacientes con terapia adicional). Los efectos colaterales más frecuentemente encontrados entre los usuarios fueron: sialorrea (68,18%), sedación (48,86%), estreñimiento (36,36%), mareos (32,95%), eosinofilia (29,27%), taquicardia (26,14%), aumento de apetito (23,86%), leucocitosis (21,95%), ganancia de peso (17,33%), cefalea (15,91%), náuseas/vómitos (13,64%), artralgias/mialgias (12,5%) y enuresis (11,36%). El tiempo de tratamiento tuvo una asociación inversa con mareos, artralgias/mialgias y fiebre; y una asociación directa con la diferencia de peso. La dosis absoluta (mg/d) presentó una asociación directa con sialorrea, taquicardia, náuseas/vómitos, enuresis y síntomas obsesivo-compulsivos. La dosis relativa (mg/kg/d) se asoció con sialorrea, estreñimiento, taquicardia, disminución de apetito y síntomas obsesivo-compulsivos. La diferencia de peso tuvo una correlación negativa con la edad. La sialorrea, estreñimiento, taquicardia, cefalea y enuresis se presentaron en un porcentaje considerablemente mayor que en estudios anteriores, y la ganancia de peso fue marcadamente menor. La similitud con la alta frecuencia de sialorrea encontrada en Colombia puede hacer pensar en una influencia racial sobre este síntoma.

SUMMARY

Eighty-eight patients in treatment with clozapine at the cities of Lima and Trujillo (Peru) were studied in order to describe the adverse effects that occurs with this drug. All disturbances in the last 15 days were registered. The information about hematological alterations was provided by Sandoz Pharmaceuticals. The population was predominantly young (mean age: 31,08 years),

* Médico, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico Psiquiatra, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

hispanic-race (89,77%) and with a predominance of male sex (72,73%). The majority of patients had short-term treatment (mean: 38,27 weeks) and received relatively low doses compared to other studies (mean dose: 242,76 mg/d). Also, the use of concomitant pharmacotherapy was lower than previous studies (30,7% of patients in concomitant treatment). The most frequently adverse effects found in clozapine users were: sialorrhea (68,18%), sedation (48,86%), constipation (36,36%), dizziness (32,95%), eosinophilia (29,27%), tachycardia (26,14%), appetite increase (23,86%), leukocytosis (21,95%), weight gain (17,33%), headache (15,91%), nausea/vomits (13,64%), arthralgia/myalgia (12,5%) and enuresis (11,36%). Duration of treatment was inversely associated with dizziness, arthralgia/myalgia and fever; and directly associated with weight change. Absolute dose (mg/d) was associated with sialorrhea, tachycardia, nausea/vomits, enuresis and obsessive-compulsive symptoms. Relative dose (mg/kg/d) was associated with sialorrhea, constipation, tachycardia, diminished appetite and obsessive-compulsive symptoms. The weight change had a negative correlation with age. Sialorrhea, constipation, tachycardia, headache and enuresis were in significantly greater percentage than in previous studies, and the weight change was markedly lower. The similar high frequency of sialorrhea found in our study and in a colombian study suggests a racial influence on this symptom.

PALABRAS-CLAVE : Clozapina, esquizofrenia, antipsicóticos, agranulocitosis.

KEY WORDS : Clozapine, schizophrenia, antipsychotis, agranulocytosis.

INTRODUCCION

La clozapina apareció en 1958 como uno de los primeros fármacos antipsicóticos carentes de los efectos extrapiramidales inducidos por los neurolepticos clásicos. Tras suspender su comercialización en 1975 por el reporte de algunos casos fatales de agranulocitosis en Finlandia, fue reintroducida en los EUA en 1990 bajo un estricto control periódico de la cuenta leucocitaria.^{1,2,3}

La dopamina y la 5-hidroxitriptamina (5-HT) tienen una función principal en los mecanismos de acción de la clozapina. Algo que caracteriza a los antipsicóticos atípicos, y que podría explicar sus particularidades, es que tienen una mayor afinidad *in vivo* por los receptores 5-HT_{2A} que por los D₂, a diferencia de los clásicos, en quienes esta afinidad es mayor para los D₂ o igual para ambos tipos de receptores. Al parecer, el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} estaría implicado en el bajo potencial para inducir

síndrome extrapiramidal (SEP), mientras que la disminución de la actividad dopaminérgica a nivel mesolímbico y mesocortical contribuiría con el efecto antipsicótico.⁴

Los principales efectos adversos descritos son: sedación, sialorrea, ganancia de peso, hipotensión postural, síntomas gastrointestinales, taquicardia, fiebre, convulsiones, alteraciones electrocardiográficas y leucopenia/agranulocitosis. Otros efectos reportados son: cefalea, mareos, xerostomía, visión borrosa, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia, alteraciones de enzimas hepáticas, pancreatitis, alteraciones dérmicas, disminución de peso, enuresis, priapismo, eyaculación retrógrada, hipotermia, síntomas obsesivo-compulsivos, síndrome neuroléptico maligno, hiponatremia e hiperglicemia.^{1,5-12}

Se ha descrito que la clozapina induce dos tipos de neutropenia: una forma leve-moderada (500-1500 neutrófilos/mm³) de recuperación rápida, probablemente debida

a destrucción prematura en la sangre o en el bazo, y una forma severa o agranulocitosis (<500 neutrófilos/ mm^3) de recuperación tardía, consecuencia de una detención de la producción medular de neutrófilos.¹³ Por otro lado, se ha reportado una susceptibilidad incrementada para el desarrollo de agranulocitosis entre individuos con los haplotipos HLA-B38, DR4, DQw3 (entre los judíos Esquenazis) y HLA-DR2, DQ1 (entre los no judíos).¹⁴

La acción de la clozapina sobre diferentes receptores puede explicar muchos de sus efectos colaterales. La hipotensión postural puede ser consecuencia del bloqueo alfa-adrenérgico, mientras que la taquicardia puede ser provocada por la acción anticolinérgica de este fármaco.^{1,2} El bloqueo de los receptores histaminérgicos H_1 puede dar lugar a la sedación.² El efecto de la clozapina sobre los receptores de serotonina se ha relacionado con el aumento de peso, pues este neurotransmisor está implicado en la regulación del apetito.¹⁵ La sialorrea que se produce con el uso de clozapina, pese a ser ésta una droga anticolinérgica, puede ser consecuencia de una actividad parcialmente agonista sobre los receptores muscarínicos m_1 *in vivo*,¹⁶ o también puede estar relacionada a anomalías motoras esofágicas.^{17,18}

La clozapina fue introducida en el Perú en 1993 por Laboratorios Sandoz (hoy Novartis Biosciences Perú S.A.) con el nombre comercial de Laponex.

SUJETOS Y METODO

Se estudió 88 pacientes en tratamiento actual con el fármaco clozapina (Laponex®), entre mayo y octubre de 1996, en las ciudades de Lima (INSM "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", Hospital "Víctor Larco Herrera", Hospital IPSS "Edgardo Rebagliati Martins" y consultorios particulares) y Trujillo (Centro de Psicoterapia "Trujillo" y Hospital IPSS "Víctor Lazarte") (ver Tabla 2). La cantidad de pacientes fue la que se logró conseguir en

el plazo señalado.

Criterios de inclusión

- Recibir clozapina regularmente al momento de la entrevista, ya sea como monoterapia o asociada a otros fármacos.
- Tener el consentimiento del paciente.

Criterios de exclusión

- Negativa del paciente a la entrevista.
- Poca colaboración del paciente durante la entrevista.

INSTRUMENTOS

Se elaboró una encuesta, que fue utilizada para cada paciente durante su entrevista. Los pacientes fueron escogidos al azar. Las entrevistas se realizaron con el paciente solo o acompañado por un familiar. En Lima, las encuestas fueron llenadas por el autor principal del trabajo, y en Trujillo por el médico encargado del programa de farmacovigilancia en dicha ciudad. Los datos referentes al diagnóstico, inicio del tratamiento, enfermedades concomitantes, medicamentos asociados, dosis actual de clozapina, peso al iniciar la terapia y exámenes de laboratorio no hematológicos fueron revisados en la historia clínica del paciente. La medición del peso actual, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la evaluación de la posibilidad de hipotensión ortostática fueron realizados por el entrevistador. Los datos hematológicos (cuenta leucocitaria total, neutrófilos y eosinófilos) fueron consultados en los archivos de Laboratorios Novartis Biosciences Perú S.A. Para cada paciente se consignaron únicamente los síntomas y signos presentes en los últimos 15 días, exceptuándose los antecedentes de convulsiones y síndrome neuroléptico maligno, que sí fueron considerados desde el inicio del tratamiento. Los datos de laboratorio, hematológicos y no hematológicos, también fueron considerados desde

el comienzo de la terapia con clozapina.

DEFINICIONES

- Agranulocitosis: recuento de neutrófilos menor a 500/mm³.

- Alarmas: niveles de intensidad de la leucopenia inducida por clozapina (ver Tabla 1).

- Diferencia de peso: porcentaje de variación entre el peso inicial y el peso al momento de la entrevista.

- Dosis absoluta: dosis diaria total del fármaco, expresada en mg/d.

- Dosis relativa: dosis diaria en relación al peso, expresada en mg/kg/d.

- Eosinofilia: aumento del recuento de eosinófilos por encima de 500 células/mm³.¹⁹

- Hiperglicemia: dosaje de glicemia en ayunas mayor de 115 mg/dl.²⁰

- Hiponatremia: dosaje de sodio sérico menor de 136 mEq/l.²⁰

- Hipotensión ortostática: descenso mayor de 20 mmHg en la presión sistólica y mayor de 10 mmHg en la presión diastólica, al incorporarse el paciente de la posición supina (se toman medidas a los 5 minutos de estar echado, al momento de incorporarse y luego de 2 minutos de haberse incorporado).²¹

- Leucocitosis: aumento del recuento leucocitario por encima de 10 000 células/mm³.¹⁹

- Leucopenia: ver Tabla 1.

- Neutropenia: ver Tabla 1.

- Presión arterial elevada: presión arterial mayor o igual a 140/90.

- Taquicardia: frecuencia cardiaca mayor o igual a 100 latidos/minuto.

- Tiempo de tratamiento: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con clozapina

TABLA 1

Grado de leucopenia inducida por clozapina

(modificado de información proporcionada por Novartis Biosciences Perú S.A.)

GRADO	RECuento LEUCOCITARIO (células/mm ³)		CUADRO CLÍNICO
	Leucocitos totales	Neutrófilos segmentados	
Leucopenia leve ("Alarma 1")	3000-3499	1500-2000	Puede presentarse letargia, fiebre, dolor de garganta o debilidad.
Leucopenia severa o neutropenia ("Alarma 2")	2000-2999	1000-1499	Idem
Leucopenia muy severa o agranulocitosis ("Alarma 3")	< 2000	< 1000	Cuadro no complicado: como los anteriores. No esperar signos de focalización.
			Cuadro complicado: existe evidencia de infección, como fiebre, dolor de garganta, letargia, malestar general, ulceraciones en piel, etc.
Recuperación	>4000	>2000	Asintomático.

hasta el momento de la entrevista.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las siguientes variables:

- Numéricas: edad, tiempo de tratamiento, dosis absoluta, dosis relativa y diferencia de peso.

- Categóricas: sexo, raza, diagnóstico, fármacos asociados, enfermedades concomitantes y todos los efectos colaterales descritos en la encuesta (con excepción de diferencia de peso).

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS/PC+ versión 4.0, tomándose siempre como valores significativos aquellos con $p < 0,05$.

- Análisis de dos variables categóricas. En este caso se usó la opción Crosstabs y el modo estadístico Chi-cuadrado. Si la frecuencia esperada era >5 se consideraba como válida la significancia de la prueba de Pearson, en caso contrario se prefería la de Fischer de 2 colas.

- Análisis de dos variables numéricas. En este caso se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman, tomándose la significancia de la prueba de dos colas. En caso de discrepancia entre ambas pruebas, se realizaba un gráfico de dos ejes; si la distribución seguía un patrón normal se prefería la correlación de Pearson, de lo contrario, la de Spearman.

- Análisis de una variable categórica y una numérica. En este caso, en primer lugar, se determinaba si la variable numérica tenía una distribución normal mediante la prueba de K-S (Lilliefors). Si $p > 0,05$ se asumía que la distribución era normal y se utilizaba el test-t, en el cual se tomaba como válido el p correspondiente al t de varianzas conjuntas si $F < 0,05$, y el p correspondiente al t de varianzas separadas si $F > 0,05$. Por el contrario, si el p de la prueba de K-S (Lilliefors) era $< 0,05$, se consideraba que la variable no seguía una distribución normal y

se aplicaba entonces la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Características de la población

Las características de los 88 pacientes estudiados pueden observarse en la Tabla 3. En las siguientes páginas: P = Coeficiente de correlación de Pearson, S = Coeficiente de correlación de Spearman, F = Prueba de Fisher de 2 colas, TT = Prueba T de Student, KW = Prueba de Kruskal-Wallis.

De las 5 variables numéricas, dos (edad y dosis relativa) tienen una significancia mayor de 0,05 en la prueba de K-S (Lilliefors) y, por lo tanto, tienen una distribución normal; mientras que las otras tres (tiempo, dosis absoluta y diferencia de peso) no siguen una

TABLA 2

Distribución de los pacientes según el lugar de atención

Ciudad	Institución	n	%
Lima	INSM "H. Delgado-H. Noguchi"	35	39,8
	INSM "Víctor Larco Herrera"	13	14,8
	Hospital IPSS "Edgardo Rebagliati"	5	5,7
	Consultorio particulares	3	3,4
	Total de Lima	56	63,6
Trujillo	Centro de Psicoterapia "Trujillo"	23	26,1
	IPSS "Víctor Lazarte"	9	10,2
	Total de Trujillo	32	36,4
Total		88	100

distribución normal por tener una significancia menor de 0,05.

La población está constituida básicamente por adultos jóvenes, siendo la edad promedio de 31,08 años y estando el 77% entre los 18-40 años. La edad mínima

TABLA 3
Características de la población estudiada (88 pacientes)

		Promedio	DS	Mínimo	Máximo
Edad (años)		31,08	10,10	15	59
Tiempo de tratamiento (semanas)		38,27	39,99	3 días	152
Dosis de clozapina (mg/día)		242,76	111,54	25	550
Dosis por peso (mg/kg/día)		3,51	1,72	0,39	8,89
				n	%
Sexo	Masculino			64	72,73
	Femenino			24	27,27
Raza	Mestiza			79	89,77
	Blanca			7	7,95
	Oriental			2	2,27
	Negra			0	0
Diagnóstico	Esquizofrenia			81	92,05
	T. esquizoafectivo			5	5,68
	T. afectivo bipolar			1	1,14
	S. de Gilles de la Tourette			1	1,14
Fármacos asociados	Ninguno			61	69,32
	Neurolépticos			11	12,5
	Benzodiazepinas			10	11,36
	Anticolinérgicos			5	5,68
	Antidepresivos			2	2,27
	Otros			13	14,77
Enfermedades asociadas	Ninguna			78	88,64
	Asma bronquial			3	3,41
	Diabetes mellitus			2	2,27
	Hipertensión arterial			1	1,14
	Dermatitis alérgica			1	1,14
	Discinesia tardía			1	1,14
	Hipotiroidismo			1	1,14

fue de 15 y la máxima de 59. La gran mayoría de pacientes tenía relativamente poco tiempo de tratamiento al momento de la entrevista, encontrándose el 51% dentro de los primeros 6 meses, el 62% dentro del primer año y el 91% dentro de los dos primeros años. El promedio del tiempo fue de 38,27 semanas y el rango varió de 3 días a 152 semanas.

La dosis absoluta promedio fue de 242,76 miligramos al día, variando de 25 a 550, y encontrándose el 68% de los pacientes

en el rango de 200-400 mg. La dosis promedio varió según el nosocomio donde era atendido el paciente, siendo de 299,3 mg en el INSM "Delgado-Noguchi", 237,5 mg en el Hospital "V. L. Larco Herrera", 185 mg en el hospital IPSS "Rebagliati", 238,9 mg en el hospital IPSS "Lazarte" y 168,5 mg en el Centro de Psicoterapia "Trujillo". La dosis relativa promedio fue de 3,51 mg/kg/d, variando entre 0,39 y 8,89 y hallándose el 70% de los pacientes recibiendo de 2-6 mg/

kg. Existió una correlación positiva entre dosis absoluta y tiempo de tratamiento (valor=0,023754; $p=0,02585$ S, se prefirió S por seguir la gráfica una distribución no normal), es decir, a mayor tiempo mayor dosis absoluta. No sucedió lo mismo con la dosis relativa ($p=0,33743$ P, $p=0,09131$ S). Ambas dosis tienen un alto grado de correlación entre sí ($p<0,00001$ P y S).

La proporción entre sexo masculino y sexo femenino fue de 2,7 a 1. Entre los varones la edad promedio fue significativamente menor que entre las mujeres ($p=0,012$ TT).

En lo referente a la distribución racial,

la población fue mayoritariamente mestiza (89,77%), lo que concuerda con las características étnicas de la población general del Perú. Por otro lado, la gran mayoría de pacientes tiene el diagnóstico de esquizofrenia, sólo 5 el de trastorno esquizoafectivo, 1 el de trastorno afectivo bipolar y 1 el de síndrome de Gilles de la Tourette.

El 30,7% de los pacientes recibía algún tipo de medicación concomitante (ver Tabla 4). De los pacientes diabéticos, uno tomaba glibenclamida, la otra se controlaba con dieta. El paciente con diagnóstico de hipertensión arterial no

TABLA 4
Fármacos asociados al tratamiento con clozapina

Tipo	Fármaco*	Pacientes
Neurolépticos	Pimozida (Orap)	4
	Haloperidol (Haldol)	3
	Propericiazina (Neuleptil)	2
	Trifluoperazina (Stelazine)	1
	Trifluoperazina + tranilcipromina (Stelapar)	1
	Total	11
Benzodiazepinas	Clonazepam (Rivotril)	6
	Diazepam (varios)	3
	Alprazolam (varios)	1
	Total	10
Anticolinérgicos	Biperideno (Akinetón)	4
	Trihexifenidilo (Artane)	1
	Total	5
Antidepresivos/ Antiobsesivos	Clomipramina (Anafranil)	1
	Tranilcipromina + trifluoperazina (Stelapar)	1
	Total	2
Otros	Propranolol (varios)	4
	Carbamazepina (Tegretol)	2
	Ciproheptadina (Ciprovil)	1
	Atenolol	1
	Famotidina (Ulfinol, Famotine)	1
	Glibenclamida (Glidiabet)	1
	Levotiroxina (Eutroid)	1
	Prometazina (Fenergan)	1
	Zopiclona (Imovane)	1
	Total	13
Ninguno		61

presentaba elevación de la presión arterial al momento de la entrevista ni recibía medicación antihipertensiva. Una paciente recibía levotiroxina por tener el diagnóstico de hipotiroidismo. Los tres pacientes con antecedentes de asma bronquial no recibían medicación antiasmática al momento de la entrevista. Uno de los asmáticos tenía además el diagnóstico de dermatitis alérgica. Otro de los entrevistados presentaba un cuadro de discinesia tardía desde aproximadamente un año antes de iniciar el tratamiento con clozapina. A una paciente se le había indicado ciproheptadina con el propósito de aumentar su apetito. Un paciente recibía famotidina aunque negaba tener molestias gástricas. Otro paciente recibía clomipramina por haber referido una exacerbación de sus síntomas obsesivo-compulsivos con la clozapina. Diez pacientes recibían benzodiazepinas y 4 propranolol por cuadros de ansiedad. Otro tomaba tranilcipromina (asociada con trifluperazina) por tener síntomas depresivos. A una paciente se le había indicado atenolol por presentar hipotensión postural. El uso de neurolépticos se asoció en forma significativa al uso de anticolinérgicos ($p=0,01298$ F).

Efectos adversos encontrados

El 98,86% de la población (87 pacientes) presentó por lo menos 1 efecto adverso. En la Tabla 5 se puede ver una lista de todos los efectos encontrados.

Los siguientes síntomas tuvieron una asociación inversa con el tiempo de tratamiento: mareos ($p=0,0181$ KW), artralgias/mialgias ($p=0,0038$ KW) y fiebre ($p=0,0026$ KW). La diferencia de peso tuvo una relación directa ($p=0,04993$ S, se prefirió S por seguir la gráfica una distribución no normal).

Los siguientes efectos se asociaron significativamente con la dosis absoluta: sialorrea ($p=0,0006$ KW), taquicardia ($p=0,0011$ KW), náuseas/vómitos

($p=0,00171$ KW), enuresis ($p=0,00244$ KW) y síntomas obsesivo-compulsivos ($p=0,0317$ KW).

Las siguientes molestias se asociaron significativamente con la dosis relativa: sialorrea ($p=0,014$ TT), estreñimiento ($p=0,031$ TT), taquicardia ($p=0,012$ TT), disminución del apetito ($p=0,025$ TT) y cuadros obsesivo-compulsivos ($p=0,001$ TT).

Los siguientes efectos tuvieron una asociación directa con el uso de terapia concomitante en general: taquicardia ($p=0,00137$ P), sedación ($p=0,00725$ P), visión borrosa ($p=0,02939$ F) y síntomas depresivos ($p=0,00298$ F). Se asociaron al uso de neurolépticos: sedación ($p=0,00286$ P) y visión borrosa ($p=0,01298$ F); al uso de benzodiazepinas: disfagia ($p=0,03308$ F) y síntomas depresivos ($p=0,00264$ F), y al uso de anticolinérgicos sólo visión borrosa ($p=0,00088$ F).

Los efectos que se asociaron en forma significativa con la edad fueron: la diferencia de peso (valor=-0,25978, $p=0,02440$ P, se prefirió P por seguir la gráfica una distribución normal) y la ansiedad ($p=0,010$ TT). Ningún efecto se asoció significativamente con el sexo ni con la raza.

Se presentó sialorrea en 60 pacientes, lo que representó el 68,18% del grupo. En 40 de los pacientes con sialorrea, la presentación fue predominantemente nocturna, en 15 diurna y en 5 indiferente. Por otro lado, 57 refirieron una sialorrea leve-moderada, en tanto que 3 mencionaron episodios severos con sensación de ahogamiento nocturno. La presencia de sialorrea tuvo una relación directa con la dosis de clozapina administrada, tanto dosis absoluta como dosis relativa; es decir, a mayor dosis, mayor probabilidad de sialorrea. Asimismo, hubo también una asociación directa con la presencia de ansiedad ($p=0,02819$ P), mareos ($p=0,03956$ P) y náuseas/vómitos ($p=0,00808$ F).

La sedación se presentó en 43 pacientes

TABLA 5
Efectos adversos encontrados entre los usuarios de clozapina (88 pacientes)

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Sialorrea	60	68,18
Sedación	43	48,86
Estreñimiento	32	36,36
Mareos	29	32,95
Eosinofilia	24	29,27*
Taquicardia	23	26,14
Aumento de apetito	21	23,86
Leucocitosis	18	21,95*
Aumento de peso ($\geq 5\%$)	13	17,33**
Cefalea	14	15,91
Náuseas/vómitos	12	13,64
Artralgias/mialgias	11	12,50
Enuresis	10	11,36
Disminución de apetito	9	10,23
Exacerbación de síntomas obsesivo-compulsivos	9	10,23
Neutropenia ($< 2000 \text{ cél/mm}^3$)	8	9,76*
Disminución de peso ($\geq 5\%$)	6	8,00**
Aumento de peso ($\geq 10\%$)	5	6,67**
Aumento en la sudoración	5	5,68
Fiebre	5	5,68
Hipotensión ortostática	5	5,68
Visión borrosa	5	5,68
Dermatitis	4	4,55
Disfagia	3	3,41
Disminución de peso ($\geq 10\%$)	2	2,67**
Diarrea	2	2,27
Neutropenia ($< 1500 \text{ cél/mm}^3$)	1	1,22*
Disartria	1	1,14
Eyaculación retrógrada	1	1,14
Insomnio	1	1,14
Polimenorrea	1	1,14
Ninguno	1	1,14

*Sobre un total de 82 pacientes evaluados **Sobre un total de 75 pacientes evaluados

(48,86%). No existió relación significativa con la dosis absoluta ($p=0,0586$ KW) ni relativa ($p=0,062$ TT) de clozapina, aunque el p fue sólo ligeramente mayor al límite de 0,05. Existió asociación directa con el uso de neurolépticos, estreñimiento ($p=0,00326$ P), aumento de apetito ($p=0,00409$ P), cefalea ($p=0,00263$ P) e hipotensión ortostática ($p=0,02457$ F).

El 36,36% de la población (32 pacientes) cursaba con estreñimiento. Este

síntoma tuvo una asociación directa con la dosis relativa mas no con la dosis absoluta ($p=0,7278$ KW). También existió asociación directa con sedación y asociación inversa con aumento del apetito ($p=0,01594$ P); no hubo, sin embargo, asociación con disminución del apetito.

El 32,95% de la población, 29 pacientes, refirió episodios de mareos. Estos se asociaron significativamente con hipo-tensión ortostática ($p=0,00303$ F). Los mareos

tuvieron una relación inversa con el tiempo de tratamiento y una asociación directa con sialorrea y cefalalgia ($p=0,00161$ F).

Los efectos hematológicos fueron evaluados en 82 pacientes (93,18% del total) por falta de datos en los 6 restantes. De aquellos, 18 (21,95%) presentaron por lo menos 1 episodio de leucocitosis y 9 (10,98%) tuvieron más de 1; un paciente había tenido 42 episodios hasta el momento de la evaluación, con más de 2 años de tratamiento. Dos pacientes presentaron episodios con una cuenta mayor de 15000 leucocitos/mm³. Por su parte, 24 (29,27%) mostraron 1 o más episodios de eosinofilia, de los cuales 10 (12,20%) tuvieron más de 1 episodio. Cinco pacientes presentaron episodios con una cuenta mayor de 1000 eosinófilos/mm³. Por otro lado, 8 individuos (9,76%) tuvieron por lo menos 1 episodio de neutropenia, de los cuales 1 tuvo más de 1 episodio. De éstos, 7 estuvieron en Alarma 1 y 1 estuvo en Alarma 2. No se encontró casos de Alarma 3. Se halló una asociación directa de leucocitosis con ansiedad, y de eosinofilia con síntomas depresivos ($p=0,00214$ F). No se pudo evaluar la asociación de los efectos hematológicos con el tiempo de tratamiento por falta de datos.

Una frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto se evidenció en 23 pacientes, es decir, el 26,14% de la población. La taquicardia se relacionó significativamente con la dosis absoluta y relativa de clozapina, y también con el uso de medicación adjunta y náuseas/vómitos ($p=0,00180$ F).

El 23,86% (21 individuos) manifestó aumento de apetito. Este síntoma presentó una asociación directa con la diferencia de peso ($p=0,0073$ KW) y con sedación, y una asociación inversa con el estreñimiento.

Por otro lado, 9 pacientes (10,23%) refirieron disminución del apetito. Esta molestia se asoció directamente con la dosis relativa e inversamente con la diferencia de

peso ($p=0,0308$ KW). No hubo asociación significativa entre aumento y disminución del apetito.

La diferencia de peso sólo se pudo obtener en 75 pacientes (85,23% del total) por falta de datos en los 13 restantes. En ese grupo el promedio fue de +1,26%, con una desviación estándar de 6,5 y un rango de -25% a +18,89%. Trece pacientes (17,33%) tuvieron un aumento de peso mayor o igual al 5%, en 5 de los cuales (6,67%) este incremento fue del 10% o más. Por otro lado, 6 individuos (8%) disminuyeron de peso en 5% o más; de éstos, 2 (2,67%) tuvieron una disminución mayor o igual al 10%. La diferencia de peso tuvo una correlación positiva con el tiempo. Si dividimos la población según el tiempo de terapia en 4 grupos: 0-6 meses, 6 meses-1 año, 1-2 años y más de 2 años, los promedios de ganancia de peso fueron de 1,32%, -0,96%, 0,27% y 5,15% respectivamente, siendo el promedio de +0,65% para los 2 primeros años. También existió relación directa con aumento de apetito, e inversa con edad y disminución de apetito.

Catorce pacientes (15,91%) presentaron cefalea. Se asoció directamente a sedación, mareos e hipotensión ortostática ($p=0,00005$ F).

Doce pacientes (13,64%) manifestaron náuseas y/o vómitos. Esto se asoció en forma directa a dosis absoluta (pero no a dosis relativa), sialorrea, taquicardia y disfagia ($p=0,04771$ F).

La presencia de artralgiyas y/o mialgiyas fue referida por 11 sujetos (12,5%). Estos síntomas tuvieron una fuerte asociación con fiebre ($p=0,00066$ F) y también una relación inversa con el tiempo de tratamiento. La enuresis nocturna se dió en 10 pacientes (11,36%). Se asoció en forma directa a la dosis absoluta. Nueve individuos (10,23%) mencionaron una exacerbación de síntomas obsesivo-compulsivos que ya los tenían como parte de su enfermedad psiquiátrica.

En 7 de los casos estos síntomas estuvieron referidos a la limpieza, en uno a la verificación del interruptor de la luz (“prendido o apagado”) y en un caso no se obtuvo el dato con claridad. Esta exacerbación, no obstante, no fue corroborada con algún test de evaluación. Existió una relación directa con la dosis absoluta y relativa.

Cinco registraron episodios febriles ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$) sin foco infeccioso aparente. Esto se asoció de modo inverso con tiempo de tratamiento, y directamente con ansiedad y artralgias/mialgias. En cinco pacientes se midió hipotensión ortostática, lo que se asoció directamente con sedación, ansiedad, mareos y cefalea.

Cinco refirieron visión borrosa, lo que se asoció con el uso de neurolépticos y con el uso de anticolinérgicos. Otros cinco manifestaron un aumento en la sudoración; esta molestia no tuvo asociaciones significativas.

Otros 4 tuvieron cuadros de dermatitis alérgica, de los cuales uno refirió haber tenido episodios anteriores.

Tres manifestaron una leve dificultad para tragar los alimentos. Esta se asoció en forma directa con uso de benzodiazepinas y con náuseas/vómitos.

Dos tuvieron episodios de diarrea que en ningún caso excedió los 2 días. Una paciente dijo tener dificultad para hablar desde que inició el tratamiento con clozapina, lo que sin embargo, no fue manifiesto durante la entrevista. Una paciente presentaba polimenorrea cuyo inicio coincidía aproximadamente con el inicio de la terapia con clozapina (2 años antes); sin embargo, negaba haber sido examinada por algún ginecólogo últimamente. Un paciente refirió insomnio. Otro refirió “no tener semen” al momento de masturbarse desde que empezó a consumir clozapina, lo que podría corresponder a eyaculación retrógrada.

TABLA 6
Efectos adversos según tiempo de tratamiento

Efectos adversos	<6 meses	6m-1a	>1 año
	n(%)		
Sialorrea	36 (70,6)	7(63,6)	17 (65,4)
Sedación	23 (45,1)	5 (45,5)	15 (57,7)
Estreñimiento	21 (41,2)	6 (54,5)	5(19,2)
Ansiedad	17 (33,3)	3 (27,3)	10 (38,5)
Mareos	20 (39,2)	4 (36,4)	5 (19,2)
Taquicardia	15 (29,4)	4 (36,4)	4 (15,4)
Aumento de apetito	10 (19,6)	2 (18,2)	9 (34,6)
Ganancia de peso >5%	5 (9,8)*	2 (20)**	6 (28,6)***
Cefalea	10 (19,6)	0	4 (15,4)
Náuseas/vómitos	5 (9,8)	3 (27,3)	4 (15,4)
Artralgias/mialgias	10 (19,6)	0	1 (3,8)
Enuresis	5 (9,8)	1(9,1)	4 (15,4)
Disminución de apetito	5 (9,8)	3 (27,3)	1 (3,8)
Sínt. obsesivo-compulsivos	4 (7,8)	2 (18,2)	3 (14,3)
Total de pacientes	51 (100)	11 (100)	26 (100)

* Para un total de 44 pacientes evaluados

** Para un total de 10 pacientes evaluados

*** Para un total de 21 pacientes evaluados

TABLA 7
Efectos adversos según dosis de clozapina (mg/d)

Efectos adversos	<200	200-300	>300
	n(%)		
Sialorrea	12 (48)	34 (72,3)	14 (87,5)
Sedación	7 (28)	27 (57,4)	9 (56,2)
Estreñimiento	8 (32)	17 (36,2)	7 (43,7)
Ansiedad	7 (28)	18 (38,3)	5 (31,2)
Mareos	8 (32)	16 (34)	5 (31,2)
Taquicardia	2 (8)	12 (25,5)	9 (56,2)
Aumento de apetito	6 (24)	12 (25,5)	3 (18,7)
Ganancia de peso >5%	2 (8,7)*	6 (15,8)**	5 (35,7)***
Cefalea	2 (8)	9 (19,1)	3 (18,7)
Náuseas/vómitos	1 (4)	6 (12,8)	5 (31,2)
Artralgias/mialgias	4 (16)	7 (14,9)	0
Enuresis	0	6 (12,8)	4 (25)
Disminución de apetito	1 (4)	5 (10,6)	3 (18,7)
Sínt. obsesivo-compulsivos	1 (4)	4 (8,5)	4 (25)
Total de pacientes	25 (100)	47 (100)	16 (100)

* Para un total de 23 pacientes evaluados

** Para un total de 38 pacientes evaluados

*** Para un total de 14 pacientes evaluados

De los 4 pacientes que presentaban síntomas extrapiramidales, 3 recibían terapia concomitante con algún fármaco neuroléptico y uno tenía el diagnóstico de discinesia tardía desde aproximadamente un año antes de la entrevista. En todos los casos estos síntomas habían disminuido con el uso de clozapina.

Se presentaron síntomas de ansiedad en 30 individuos (34,09%). Se dió una asociación inversa con la edad, es decir, a mayor edad, menor probabilidad de ansiedad. Asimismo hubo asociación directa con sialorrea, leucocitosis ($p=0,03015$ F), fiebre ($p=0,04421$ F) e hipotensión ortostática ($p=0,04421$ F). En 7 pacientes (7,95%) se presentaron síntomas depresivos, lo que se asoció significativamente con el uso de benzodiazepinas y con eosinofilia.

No se encontró casos de convulsiones, síndrome neuroléptico maligno, xerostomía, hipertensión, hipotermia, priapismo, hepatitis, pancreatitis ni agranulocitosis.

DISCUSION

El presente estudio está basado en una población de 88 pacientes, siendo el paciente promedio un varón joven (18-45 años), de raza mestiza, con diagnóstico de esquizofrenia, dentro de los primeros dos años de tratamiento y recibiendo 200-400 mg/d de clozapina. El 53,4% del total (47 individuos) se ajusta a las 5 primeras características, y el 35,2% (31 individuos) concuerda con las 6 características.

El predominio de pacientes jóvenes también se ha observado en estudios previos (ver Tabla 8). El que la mayor parte de los pacientes se haya encontrado en los primeros meses de tratamiento puede ser consecuencia de la introducción relativamente reciente de la clozapina en el Perú, además de su lenta difusión, debida principalmente a motivos económicos.

En otros estudios también se ha encontrado un predominio del sexo masculino (ver Tabla 8). Esto puede ser debido a una mayor resistencia al tratamiento

TABLA 8
Características de la población en diversos estudios

País*	Total	Varones	Mujeres	Proporción varones/mujeres	Edad** promedio	Dosis promedio (mg/d)
Francia (PÉRE JJ, <i>et al.</i> 1991) ⁵	970	589	381	1,5	38,7 (17-81)	402 (nd)
Dinamarca (PEACOCK L, <i>et al.</i> 1990) ²²	656	nd	nd	2	38 (18-80)	350 (25-1200)
Dinamarca (POVLSEN UJ, <i>et al.</i> 1983) ¹³	216	183	33	5,5	37 (14-73)	317 (50-1200)
Rusia (WOLF M, <i>et al.</i> 1989) ²⁵	120	95	25	3,8	nd	nd
Estado Unidos (UMBRICH D, <i>et al.</i> 1993) ²⁸	82	56	26	2,2	nd	nd
Estados Unidos (CLAGHORN J, <i>et al.</i> 1987) ³⁴	nd	nd	nd	nd	nd	400 (150-900)
Francia (MURCSHEL A, <i>et al.</i> 1993) ⁶	58	32	26	1,2	43 (20-67)	505 (250-800)
España (REDONDO AL, <i>et al.</i> 1989) ²³	41	16	25	0,6	34,5 (16-80)	189,4 (75-400)
Brasil (BECHELLI LPC, <i>et al.</i> 1991) ²⁶	34	23	11	2,1	31 (19-43)	400 (75-900)
Colombia (LEÓN CA, <i>et al.</i> 1973) ⁸	25	14	11	1,3	nd	nd

nd= Dato no disponible *El superíndice indica la referencia bibliográfica ** Entre paréntesis va el rango

convencional y/o a una predisposición incrementada para el desarrollo de síntomas extrapiramidales entre pacientes varones, lo que los llevaría a iniciar terapia con fármacos atípicos como la clozapina con mayor frecuencia que las mujeres.²² El que la edad promedio entre los varones fuera significativamente menor que entre las mujeres, podría dar a entender que la resistencia a la terapia convencional y/o la predisposición a los síntomas extrapiramidales, serían no sólo más frecuentes sino también más precoces en el sexo masculino.

La dosis promedio (242,76 mg/d) y la dosis máxima fueron considerablemente menores que en los otros estudios revisados, con excepción de un estudio realizado en España²³ (ver Tabla 8). El uso de terapia adjunta (30,68%) también es mucho menor que en los demás trabajos; no obstante, el tipo

y porcentaje relativo de fármacos utilizados no son tan diferentes (ver Tablas 4 y 9).

Como se vió anteriormente, hubo una correlación positiva del tiempo con la dosis absoluta pero no con la dosis relativa. Una explicación podría estar en el aumento de peso inducido por la clozapina, el cual podría mantener la dosis relativa más o menos constante mientras se eleva la dosis absoluta. A favor de esto se tiene el hecho que la diferencia de peso también correlaciona positivamente con el tiempo. Lo que no concuerda es que el promedio de esta variación de peso es demasiado pequeño (+1,26%), y que además, ambas dosis tienen un elevado grado de correlación entre sí.

El hallazgo de asociación directa de la dosis absoluta con sialorrea, taquicardia y enuresis concuerda con un estudio realizado en Francia por PÉRE *et al.*⁵ La relación directa de dosis absoluta con estreñimiento, descrita

TABLA 9
Fármacos asociados a la clozapina en diversos estudios

	País *			
	Francia ¹ (PIÉRE JJ, <i>et al.</i>) 1991	Dinamarca ²² (PEACOCK L, <i>et al.</i>) 1990	Dinamarca ¹¹ (POVLSEN UJ, <i>et al.</i>) 1983	España ²³ (REDONDO AL, <i>et al.</i>) 1989
Fármacos asociados (%)**				
Ninguno	39,7	40	39,4	29,8
Neurolépticos	19,2	35	55,6	38,3
Benzodiazepinas/Hipnóticos	38,7	28	nd	nd
Anticolinérgicos	22,6	19	37	nd
Antidepresivos	5,1	11	2,3	nd
Anticonvulsivos	5,1	8	6,9	nd
Litio	1,7	2	3,7	nd
Total de pacientes	970	656	216	41
* El superíndice indica la referencia bibliográfica		**nd= No descrito		

en dicho trabajo, no se observó en el presente, pero sí una relación de la dosis relativa con este síntoma. Tampoco se encontró la relación inversa de dosis absoluta con sedación que se menciona en aquella investigación.

Se halló una asociación directa del uso de neurolépticos con sedación y visión borrosa, pero no con fiebre, como en el estudio francés.⁵ El uso de benzodiazepinas no se asoció con enuresis ni taquicardia (como en dicho trabajo) pero sí con disfagia y cuadro depresivo. Por último, tampoco se halló la asociación de anticolinérgicos con estreñimiento descrita en el mismo estudio, pero sí se dió una asociación de anticolinérgicos con visión borrosa.

El porcentaje de pacientes con sialorrea (68,18%) es considerablemente más alto que en estudios anteriores (ver Tabla 10), con la excepción del realizado en Colombia,⁸ un país étnicamente similar al Perú, en donde se observó un 64% de sialorrea. Esto puede

hacer pensar en una predisposición racial para el desarrollo de hipersalivación por clozapina. El no haber encontrado una asociación significativa entre este síntoma y la raza, en el presente estudio, puede ser consecuencia de la gran desproporción entre pacientes mestizos y no mestizos (8,8 a 1). La asociación de sialorrea con náuseas/vómitos orienta a pensar en un compromiso de la motilidad esofágica, como se mencionó antes.^{17,18}

Se presentó sedación en el 48,86% del total, un porcentaje intermedio con respecto a otras investigaciones (ver Tabla 10). Hubo asociación con uso de neurolépticos, lo que va de acuerdo con las propiedades sedantes de estos fármacos; sin embargo, no existió asociación significativa con uso de benzodiazepinas. La cantidad de individuos con estreñimiento (36,36%) excedió los hallazgos de investigaciones anteriores (ver Tabla 10).

Todos los pacientes con hipotensión

TABLA 10
Efectos colaterales de la clozapina en estudios realizados en diferentes países

País* Año** Nº de pacientes: Tratamiento***	E.U.A. ¹⁴ 1987	E.U.A. ¹⁵ 1988	Francia ⁵ 1991	Francia ⁶ 1993	Alemania ⁷ 1994	Dinamarca ¹³ 1983	España ¹³ 1989	Rusia ¹⁵ 1989	Brasil ¹⁶ 1991	Colombia ⁸ 1973
	75 1	126 1	970 2	58 2	812 2	85 1	41 2	120 1	34 1	25 1
Efectos colaterales	(% de pacientes)									
Sedación	21,3	21	25,4	25,9	26,4	20	31,3	72,5	30-50	64
Fatiga			11	13,8						
Sialorrea	40	13	26,5	27,6	7,8	11,8			15-25	64
Aumento de peso			9,5	5,2	12,3	12,9	21,2			
S. cardiovasculares				19						
Hipotensión		13	5,7	3,4	16,4	1,2				16
Taquicardia		17	5,4	15,5		1,2			8	
Cambios de ECG					9,9	1,2				
Hipertensión		12								
S. gastrointestinales				24,1			19,1			
Náuseas/vómitos		10	5,7	8,6/5,2	6,8				20	
Constipación	21,3	16	5,6	10,4	7,3	8,2				12
Diarrea				1,7						12
Alt. de enzimas hepáticas					20,7					

*El superíndice indica la referencia bibliográfica

** De la publicación

*** 1=Todos los pacientes en terapéutica con clozapina, 2=Pacientes en monoterapia con clozapina y en terapia combinada

TABLA 10
Efectos colaterales de la clozapina en estudios realizados en diferentes países (Continuación)

País* Año** Nº de paciente: Tratamiento***:	E.U.A. ¹⁴ 1987	E.U.A. ¹⁵ 1988	Francia ⁵ 1991	Francia ⁶ 1993	Alemania ⁷ 1994	Dinamarca ¹¹ 1983	España ²¹ 1989	Rusia ²⁵ 1989	Brasil ²⁶ 1991	Colombia ⁸ 1973	
	75 1	126 1	970 2	58 2	812 2	85 1	41 2	120 1	34 1	25 1	
Efectos colaterales	(% de pacientes)										
Fiebre		13	4,6	10,4	8,9	1,2				32	
Mareos		14	4,3	10,4							
Cefalea		10	2,9	1,7							
Enuresis			5,7	8,6							
Boca seca	16	5	3	1,7					20-25	44	
Disturbios visuales				3,4	34					16	
Alteraciones en EEG				15,5	0,3	1,2					
Crisis convulsivas			4,4	3,4							
S. extrapiramidales	12		2,4	5,2						12	
Sudoración aumentada					1,2						
Cuadro dérmico				27,6							
Alteraciones hematológicas			18,9*	12,1**	14,1**			5***	73,5*		
Leucocitosis			3,5 [§]	3,4 ^{§§}							
Eosinofilia			1,8*	3,4*	0,6**						
Neutropenia/Leucopenia											

* Leucocitos > 12000/mm³ ** No definido *** Leucocitos > 13000/mm³ § Eosinofilia > 500/mm³ §§ No definido * Neutrófilos < 1500/mm³ ** Valores encontrados de leucocitos 2600-3400/mm³

manifestaron mareos, aunque no a todos los que tuvieron mareos se les determinó hipotensión. Esto podría ser debido a que muchos de los que tienen mareos pueden tener también grados "leves" de hipotensión, que no están dentro de los parámetros fijados en la definición (ver definiciones) y por lo tanto no se consideran como casos de hipotensión ortostática. El otro problema puede estar constituido por fallas en los equipos utilizados para medir la presión. Los mareos tuvieron una proporción bastante mayor que en trabajos anteriores (32,95%), con excepción del estudio de Colombia, en donde el porcentaje fue similar (32%).⁷ La hipotensión postural estuvo en un nivel intermedio (5,68%) (ver Tabla 10).

La frecuencia de eosinofilia fue bastante mayor que en algunos estudios previos^{4,5} (ver Tabla 10) pero similar a otros.²⁴ La asociación con síntomas depresivos concuerda con el hallazgo de una mayor incidencia de eosinofilia en pacientes con trastornos afectivos. No se encontró, sin embargo, asociación con sexo femenino, como se ha mencionado.²⁴ El porcentaje de leucocitosis encontrado es difícil de comparar con estudios previos por la diferencia en los valores tomados como límites para la definición. Algunos estudios que consideran como leucocitosis una cuenta mayor de 12000 y 13000 leucocitos/mm³ tienen tasas bastante más bajas que en el presente trabajo.^{5,25} Otro estudio hecho en Brasil, sin embargo, pese a considerar como límite 12000 leucocitos/mm³, tiene una incidencia marcadamente mayor²⁶ (ver Tabla 10). La asociación de leucocitosis con ansiedad puede ir de acuerdo con la idea del estrés como inductor de este trastorno hematológico.²⁷

La frecuencia de pacientes con una cuenta de neutrófilos de 1500-2000/mm³, es mucho mayor en este trabajo (8,54%) que en un estudio realizado en Francia (3,45%)⁵. El porcentaje de individuos con una cuenta

<1500 neutrófilos/mm³ (1,22%) es, no obstante, menor que la de dicho trabajo (3,45%).

El porcentaje de individuos con taquicardia (26,14%) fue bastante mayor que en los otros países referidos, aunque la diferencia entre los mismos es grande (ver Tabla 10). La diferencia puede radicar en el límite considerado para la definición de taquicardia, que en otros estudios pudo ser mayor.

La ganancia de peso fue marcadamente menor que en estudios previos. En un trabajo prospectivo de larga duración (>90 meses) se encontró aumento de peso del 10% o más en el 60% de la población al finalizar el primer año, y al finalizar el segundo año las prevalencias acumuladas de aquellos que tuvieron una ganancia del 10%, 20%, 30% y 40% fueron respectivamente, 70%, 34%, 11% y 6%. Pasados los 90 meses, más del 80% del total tenía un incremento del 10%, y 38% tenía un incremento del 20%.²⁸ Otro estudio halló un incremento del 5% en el 67% de su muestra.¹⁵ En el presente estudio el promedio del total fue ínfimo (1,26%), habiendo sólo 13 pacientes (17,33%) con una ganancia mayor o igual al 5%, y únicamente 5 (6,67%) con un aumento del 10% o más. Sin embargo, debe considerarse que el 62% de los pacientes se encontraba en el primer año de tratamiento, y el 91% dentro de los primeros dos años. Aun así, al dividir la población según el tiempo de terapia tenemos que, inclusive en los grupos con mayor tiempo de tratamiento, los promedios de ganancia de peso estuvieron muy por debajo de los descritos en las otras investigaciones. También debe tenerse en cuenta el predominio de pacientes jóvenes en el presente estudio, considerando la relación inversa hallada entre ganancia de peso y edad. Por otro lado, es probable que el uso de terapia neuroléptica concomitante, que es mucho menos frecuente en nuestro medio, y/o la dosis de clozapina, que también es bastante

más reducida, tengan alguna influencia en la diferencia de valores obtenidos en la ganancia de peso con respecto a los trabajos mencionados.

La disminución de peso con el uso de clozapina es un efecto pocas veces descrito. En el presente estudio se encontró una pérdida del 5% en el 8% de la población, cantidad no muy distante del 5,2% descrito en un trabajo hecho en Francia,⁶ aunque en este último no se especifica la cuantía de la pérdida corporal.

La cefalea y la enuresis se presentaron en una proporción mayor que en otros estudios. Las náuseas/vómitos y la fiebre estuvieron en una posición intermedia (ver Tabla 10).

Aunque ha sido pocas veces mencionada la aparición o exacerbación de un síndrome obsesivo-compulsivo con clozapina, en el presente estudio se encontró un porcentaje muy similar (10,23%) a un estudio realizado previamente en los EUA, en el que se halló 5 de 49 individuos (10,20%) con estas molestias.²⁹

La visión borrosa también ha sido descrita pocas veces. En un estudio de Colombia⁸ y en otro del Brasil²⁶ se encontró 16% y 20-25% de incidencia respectivamente, valores bastante mayores que en el trabajo actual (5,68%). Existió una fuerte asociación con el uso adicional de medicamentos con propiedades anticolinérgicas como neurolepticos y anti-parkinsonianos.

Otro síntoma poco descrito ha sido el aumento de sudoración, que en el presente estudio tuvo una incidencia (5,68%) similar a la de uno de los trabajos franceses (5,2%),⁶ pero menor que en el trabajo colombiano (12%).⁸ La aparición de compromiso dérmico se describió en un estudio hecho en Alemania,⁷ aunque con una incidencia menor (1,2%) que en el presente trabajo (4,55%).

Se presentó diarrea en 2 pacientes (2,27%), una proporción no muy alejada de

la encontrada en Francia (1,7%),⁶ pero sí mucho menor que la hallada en Colombia (12%).⁸ La paciente con polimenorrea no tenía una evaluación ginecológica adecuada, por lo que no se pudo averiguar mucho sobre esta molestia. Por su parte, el paciente con probable eyaculación retrógrada tampoco tenía un examen que confirmara este diagnóstico.

Los síntomas depresivos y de ansiedad podrían ser parte de la enfermedad psiquiátrica del paciente, una complicación de la farmacoterapia adjunta y/o resultado de los efectos colaterales, pues se dio una asociación de la ansiedad con sialorrea, fiebre e hipotensión, y una asociación de los síntomas depresivos con el uso de benzodiazepinas. Esta última relación ha sido descrita anteriormente.^{30,31}

La ausencia de casos de convulsiones puede atribuirse a las dosis de clozapina relativamente bajas respecto a otros países, pues este efecto adverso es dependiente de la dosis, habiéndose descrito una incidencia de 4,4% para una dosis >600 mg/d; 2,7% para 300-600 mg/d; y 1% para <300 mg/d.³² Otra razón puede ser el haber incluido en la muestra sólo a los usuarios actuales de clozapina, lo que descartó a todos aquellos que suspendieron la terapia por presentar efectos relativamente severos como las convulsiones. Esto último también puede explicar la ausencia de pacientes con síndrome neuroleptico maligno agranulocitosis en la población estudiada.

No se pudo determinar la presencia de alteraciones en el ECG o en el EEG, elevación de enzimas hepáticas ni hiponatremia, por no realizarse estos exámenes en forma rutinaria.

Agradecimientos:

Al Dr. Eduardo Parodi, Director Medico de Laboratorios Novartis Biosciencias Perú, S.A. y a los doctores: Dante Cabos, Javier Mariátegui, Miguel Campos, Bertha Saavedra y Pablo Adán.

BIBLIOGRAFIA

1. BALDESSARINI, R.J. & FRANKENBURG, FR. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324:746-754.- 2. MELTZER, HY. New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16:365-385.- 3. AMSLER HA., TEERENHOVI, L. BARIH, E. *et al.* Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1977; 56:241-248.- 4. MELTZER, HY., YAMAMOTO, B., LOWY, MT. *et al.* Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: an update. En: Watson SJ. *Biology of schizophrenia and affective disease*. Washington DC, American Psychiatric Press Inc 1996:451-492.- 5. PÉREZ, J.J., CHAUMET-RIFAUD, PHD, BOURDEIX, I. *et al.* La clozapine (Leponex®) en France. *L'Information Psychiatrique* 1993; 4:389-397.- 6. MURSCHIEL, A., OBIERLE, J., RANGONI, F. La clozapine effets indésirables: étude dans les C.H.S. de la région Alsace. *Pharmacie Hospitalière Française* 1993; 106:231-238.- 7. NABER, D., HIPPIUS, H. Indikation, wirksamkeit und verträglichkeit von clozapin - Klinische erfahrungen bei 1058 stationären behandlungen. En: Naber D, Muller-Spahn F, eds. *Clozapin: pharmakologie und klinik eines atypischen neuroleptikums*. Berlín: Springer-Verlag. 1994:91-101.- 8. LEÓN, CA. & ESTRADA, H. Efectos terapéuticos de la clozapina sobre los síntomas de psicosis. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 1974; 3:309-320.- 9. ROSIN, SI. & HANNO, PhM. Clozapine-induced priapism. *The Journal of Urology* 1992; 148:876-877.- 10. TALMON, Y., GUY, M., EISENKRAFF, S. *et al.* Retrograde ejaculation as a side-effect of clozapine. *Harefuah* 1994; 126:563.- 11. OGBURN, AD. & CROY, MF. Clozapine and hyponatraemia. *The Lancet* 1992; 340:672.- 12. KAMRAN, A., DORAISWAMY, PM., JANE, JL. *et al.* Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151:1395.- 13. GILSON, SL. Clozapin - Deciphering the risks. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329:204-205.- 14. YUNIS, JJ., CORZO, D., SALAZAR, M. *et al.* HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood* 1995; 86: 1177-1183.- 15. LEADBETTER, R., SCHUTTY, M., PAVALONIS, D. *et al.* Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149:68-72.- 16. TANDON, R. & KANE, JM. Neuropharmacologic basis for clozapine's unique profile. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50:158-159.- 17. MCCARTHY, R. & TERKELSEN, KG. Esophageal dysfunction in two patients after clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994; 14:281-283.- 18. PEARLMAN, C. Clozapine, nocturnal sialorrhea and choking. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994; 14:283.- 19. GALLIN, JI. Trastornos cuantitativos y cualitativos de los leucocitos. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, *et al.* Harrison: *Principios de medicina interna*, volumen I 13va ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana de España. 1994:386-396.- 20. ISSELBACHER, KJ, BRAUNWALD, E, WILSON, JD, *et al.* Harrison: *Principios de medicina interna*, volumen I. 13va ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana de España, 1994:2875.- 21. WISHWA, N. & KAPOOR, MD. Hypotension and syncope. En: Braunwald, E. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Filadelfia: WB Saunders Company, 1992:875-887.- 22. PEACOCK, L. & GERLACH, J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55:44-49.- 23. REDONDO MARTÍNEZ AL., HERNÁNDEZ HERRERO, H., DE LA GANDARA, JJ. *et al.* Estudio retrospectivo de eficacia y tolerancia del tratamiento con clozapina. *Anales de Psiquiatría* 1989; 5:72-77.- 24. BANOV, MD., TOHEN, M., FRIEDBERG, J. High risk of eosinophilia in women treated with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54:12:566-569.- 25. WOLF, M., WOLF, S. & WILSON, WH. Clozapine treatment in Russia: a review of clinical research. *Psychiatric Services* 1995; 46:256-259.- 26. BECHELLI, LPC., BASTOS, OC., BUSNELLO, EA., *et al.* Clozapina no Brasil - Avaliação da aplicabilidade do sistema de farmaco-vigilância e resultados terapêuticos pre-liminares. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1994; 43:389-399.- 27. SHERITZ, E., HEMMETER, U., HOLSBOER-TRUCHSLER E. *et al.* Chronic leukocytosis and neutrophilia caused by rehabilitation stress in a clozapine-treated patient. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26:99.- 28. UMBRIGHT, DSG, POLLACK, S. & KANE, JM. Clozapine and weight gain. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55:9(suppl B):157-160.- 29. BAKIER, RW., ROY, CHINGAPPA, KN., BAIRD, JW. *et al.* Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1992; 53:439-442.- 30. ASHTON, H. Drugs used in depression and mania. En: Ashton H. *Brain function and psychotropic drugs*. Oxford University Press, 1992:256-278.- 31. ASHTON H. Drugs acting on arousal and sleep systems. En: Ashton H. *Brain function and psychotropic drugs*. Oxford University Press, 1992:55-79.- 32. DEVINSKY, O. & PACIA, SV. Seizures during clozapine therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55:9(suppl B):153-156.- 33. JUUL, PØVLSSEN, U., NØRING, U., FOG, R. *et al.* Tolerability and therapeutic effect of clozapine: a retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985; 71:176-185.- 34. CLAGHORN, J., HONIGFELD, G., ABUZZAHAB, FS. *et al.* The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1987; 7:377-384.- 35. KANE, J., HONIGFELD, G., SINGER, J. *et al.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45:789-796.