

## COSTOS Y CALIDAD DE VIDA EN ESQUIZOFRENIA

Por CECILIA ADRIANZEN\*, GUIDO MAZZOTTI\*\* y ENRIQUE CARDENAS\*\*\*

### RESUMEN

*Se define conceptos sobre análisis costo-efectividad y costo-beneficio. Se revisa la literatura publicada sobre costos directos, indirectos e intangibles de esquizofrenia, y métodos que se usan para medirlos. Se comprueba que la esquizofrenia es una enfermedad mental muy costosa, y es un serio problema de salud pública. Los estudios costo-beneficio del uso de clozapina en esquizofrenia refractaria demuestran que a partir del segundo año de tratamiento el ahorro es significativo debido principalmente a la disminución de las hospitalizaciones, y posteriormente, a la posibilidad de reinserción en la vida laboral. La psicopatología y la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares mejora también notablemente con el uso de clozapina. Se concluye que los beneficios multidimensionales del uso de clozapina en esquizofrenia, superan los riesgos.*

### SUMMARY

*Analysis cost-effectiveness and cost-benefits concepts are defined. The direct, indirect and intangible costs of schizophrenia and the methods of their measure are reviewed. Schizophrenia is an expensive mental disorder and a serious mental health problem. The cost-benefits analysis with clozapine in refractory schizophrenia shows noteworthy saving starting from the second year of treatment on account hospitalizations decrease and subsequently working property. Improvements in psychopathology and quality of life are also remarkable. We make evident that multidimensional benefits exceed the risks of the clozapine use in schizophrenia.*

**PALABRAS-CLAVE :** Esquizofrenia, clozapina, análisis costo-beneficio, calidad de vida.  
**KEY WORDS :** Schizophrenia, clozapine, cost-benefit analysis, quality of life.

---

\* Médico residente de Psiquiatría Infantil, Universidad Peruana "Cayetano Heredia", Lima.

\*\* Médico psiquiatra, Jefe del Servicio de Hospitalización y de la Unidad de Enfermedades Afectivas del INSM "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", Lima.

\*\*\* Médico psiquiatra, Profesor del Área de Administración, Coordinador académico del Programa Gerencia de Servicios de Salud, Escuela de Administración de Negocios para graduados, ESAN, Lima.

## INTRODUCCION

Definir la esquizofrenia es una tarea compleja, en la medida que sus criterios y conceptos son variados y, muchas veces, divergentes. En palabras del profesor Honorio DELGADO "a causa de la incomprendibilidad de lo fundamental del desorden, es la alienación por excelencia"<sup>1</sup>. A pesar de los avances registrados en los últimos años, en el conocimiento de la etiopatogenia y del tratamiento farmacológico, persisten la dificultad para definirla y la controversia sobre si se trata de una entidad morbosa única o de un grupo de trastornos psicóticos con psicopatología semejante.

El término "psicosis" fue usado por primera vez en 1845 por Ernst Freiherr VON FEUCHTERLEBEN. En 1852, MOREL introduce el término "demencia precoz" para describir cuadros que se presentaban en sujetos jóvenes y que evolucionaban irremediabilmente a la demencia. KRAEPELIN, en 1899, unifica los cuadros descritos por HECKER y KAHLBAUM bajo el rótulo de "demencia precoz", y la divide en hebefrénica, catatónica y paranoide. En 1911, BLEULER bajo el concepto de "esquizofrenia" (mente escindida), describe los síntomas fundamentales y secundarios y, además, modifica el concepto sobre el curso de la enfermedad. Posteriormente, otros connotados psiquiatras han contribuido a la descripción y comprensión de la esquizofrenia. Estos aportes, y la necesidad de simplificar y universalizar el diagnóstico, han permitido la aparición de diversas propuestas de criterios diagnósticos como: las cuatro "A" de BLEULER, los criterios de Kurt SCHNEIDER, de Gabriel LANGFELD, el index de New Haven, los criterios de TSUANG y WINOKUR, el sistema de CARPENTER, de FEIGNER y los RDC (*Research Diagnostic Criteria*) de SPITZER, ENDICOTT y ROBINS; hasta los actuales manuales estadísticos y diagnósticos de la Asociación Psiquiátrica Americana y de la Organización Mundial de

la Salud (OMS)<sup>2,3</sup>.

La esquizofrenia ha sido descrita en todas las culturas y en todos los grupos socioeconómicos. En los países industrializados se ha observado que gran número de pacientes con esquizofrenia pertenecen al estrato socioeconómico bajo. Esta observación ha generado diversas hipótesis como la *downward drift hypothesis* que sugiere que las personas afectadas permanecen con un nivel socioeconómico bajo debido a la enfermedad, la *social causation hypothesis* sostiene que el estrés experimentado por la personas de nivel socioeconómico bajo contribuiría a desarrollar esquizofrenia, postulándose incluso que el estrés de la industrialización causaría esquizofrenia, y finalmente, el informe de alta prevalencia de esquizofrenia en grupos de inmigrantes<sup>2</sup>.

Esta enfermedad se presenta en sujetos jóvenes, es de curso generalmente crónico e incapacitante, sólo alrededor de un tercio de pacientes llega a reintegrarse a la sociedad, la mayoría lleva una vida sin propósito, con frecuentes hospitalizaciones, en situación de desamparo y pobreza, y sin posibilidad de integrarse a la fuerza laboral. Por todo lo anterior, el enfoque terapéutico, y dentro de éste, el uso de fármacos antipsicóticos, es de capital importancia.

El propósito del presente artículo es revisar la literatura publicada sobre estudios costo-beneficio del tratamiento de esquizofrenia, con particular énfasis en el aporte de la clozapina, en el momento que los estudios costo-beneficio, dirigidos a investigar procedimientos diagnósticos y terapéuticos, están cobrando cada vez mayor importancia a nivel mundial.

## CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS

Existen diferencias entre las cifras de prevalencia de esquizofrenia, debido a la

diversa metodología empleada y al uso de diferentes criterios diagnósticos. FITTON, A. & BENFIELD P., en una revisión de trabajos epidemiológicos realizados en diversas partes del mundo, encontraron que el punto de prevalencia de esquizofrenia varía de 0.6 a 8.3 casos por mil habitantes<sup>4</sup>. El DSM-IV señala que la prevalencia de vida para esquizofrenia se estima actualmente entre 0.5 y el 1% y que las tasas de incidencia están alrededor de 1/10,000 habitantes al año<sup>5</sup>. En Estados Unidos, el *National Institute of Mental Health* (NIMH), patrocinador de los estudios ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) encuentra: una prevalencia de vida de 1,3%; alrededor de 0.025 a 0.05% de la población total es tratada por esquizofrenia durante cualquier año; dos tercios de pacientes requieren hospitalización y sólo la mitad recibe tratamiento independientemente de la severidad del trastorno<sup>6</sup>. Estudios realizados por la OMS indican que la incidencia de pacientes esquizofrénicos (esquizofrenia definida en términos amplios) que buscan tratamiento oscila entre 15 a 52 por 100,000 habitantes (rango de edad: 15 a 54 años); esquizofrenia ampliamente definida incluye a pacientes con evidencia de estado psicótico como esquizofrenia nuclear, estado paranoide, reacción paranoide aguda, alucinosis inducida por alcohol o drogas, psicosis inespecífica y psicosis limítrofe<sup>7</sup>. En el mismo estudio se consigna una incidencia de 7 a 14 por 100,000 habitantes al considerar sólo a los pacientes que presentaron síntomas nucleares de esquizofrenia (delusiones de control, pensamiento insertado y alucinaciones auditivas), y que la comparación de tasas de incidencia anual entre países desarrollados es difícil por el uso de criterios diagnósticos diferentes; sin embargo cita dos estudios, uno realizado en Asia donde la incidencia encontrada fue de 2 a 11 por 100,000 personas mayores de 15 años y el otro en China, con valores de 11 por 100,000 personas mayores de 15 años<sup>7</sup>.

En el Perú, MARIÁTEGUI *et al.*, en un estudio de prevalencia realizado en el distrito de Lince, publicado en 1969, encontraron valores de 1.1% para trastornos psicóticos<sup>8</sup>. En la primera fase del estudio de prevalencia de vida de trastornos mentales en el distrito de Independencia, realizado por investigadores del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", se encontró 1.0% para esquizofrenia<sup>9</sup>, mientras que en la segunda fase del mismo estudio, se informó prevalencia de vida de 0.6% para la misma enfermedad<sup>10</sup>.

#### CONSIDERACIONES CLINICAS

La esquizofrenia se caracteriza por ser un trastorno heterogéneo, que afecta principalmente a adultos jóvenes, y que puede producir graves incapacidades<sup>3</sup>. El curso es variable, se estima que alrededor de un tercio de pacientes presentará remisión duradera con o sin síntomas residuales; el 20% tendrá episodios posteriores con intervalos libres de síntomas y el resto progresará a cuadros psicóticos crónicos, moderados o severos, con marcado deterioro. En los varones, la esquizofrenia se asocia a inicio temprano (21 años como promedio) y a cronicidad, mientras que en las mujeres la tendencia es a un inicio más tardío (27 años como promedio) y a presentar remisiones<sup>4</sup>. La OMS señala que el sexo femenino, ser casado y tener inicio agudo, son factores de buen pronóstico; sin embargo, estos indicadores y la presencia o ausencia de tratamiento efectivo no explican completamente las diferencias que existen en la evolución de los pacientes que se observa en los países desarrollados. La buena evolución de los pacientes de los países desarrollados parece estar influenciada por el uso de la definición amplia de caso y por las diferentes demandas planteadas por la sociedad<sup>7</sup>.

COWLEY & WYATT citan un estudio de seguimiento de 15 años realizado con

pacientes esquizofrénicos, y con otras psicosis, en el cual se determinó que la tasa de mortalidad fue 1.8 veces mayor que en la población general señalando, además, que aproximadamente el 8% de los pacientes esquizofrénicos se suicidan en USA, y que cerca de 25% presentan discapacidades de diversa índole<sup>7</sup>.

La variabilidad sintomatológica y la diversidad de cursos despertó el interés por establecer subtipos, desde KRAEPELIN: paranoide, catatónica y hebefrénica, hasta el actual DSM IV: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual. En los últimos años la discusión se ha centrado en establecer subtipos basados en la presencia o ausencia de síntomas positivos y negativos. ANDREASEN *et al.* señalan como síntomas positivos o productivos a: delusiones, pérdida de asociaciones, alucinaciones, conducta extravagante y alteraciones formales del curso del pensamiento; y síntomas negativos o de déficit a: afecto aplanado, alogia, avolición, apatía, anhedonia, aislamiento social, pobre autocuidado y déficit de la atención. En 1980, CROW *et al.*, describieron dos síndromes: tipo I, caracterizado principalmente por síntomas positivos, buen funcionamiento social durante las remisiones, buena respuesta a neurolepticos con evidencia bioquímica de sobreactividad dopaminérgica y estructuras cerebrales generalmente dentro de límites normales en las TAC. El síndrome tipo II se caracteriza por ser de inicio insidioso, mayor sintomatología negativa, mala evolución, pobre respuesta a neurolepticos sin evidencia de sobreactividad dopaminérgica y mayor evidencia de cambios estructurales en el cerebro como agrandamiento ventricular. El síndrome tipo II es el más frecuente pero también se dan mixturas, es decir síndromes tipo I y II<sup>11</sup>.

### CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

En la historia de la psiquiatría encontramos que, particularmente en el

último medio siglo, se han producido avances notables en torno al tratamiento de las enfermedades mentales en general, y de la esquizofrenia en particular. El desarrollo de las terapias biológicas ha marcado un cambio radical en el afronte y manejo del paciente esquizofrénico. Ugo CERLETTI y Lucio BINI ensayan la terapia electroconvulsiva, Manfred SAKEL el coma insulínico y Antonio EGAZ MONIZ la psicocirugía. La segunda mitad del siglo XX es testigo del desarrollo de la farmacoterapia aplicada a la psiquiatría. En 1950, CHARPENTIER sintetizó la molécula de clorpromazina, como droga coadyuvante de la anestesia, posteriormente John DELAY y Pierre DENIKER observaron la efectividad de la misma en el control de la agitación y de los síntomas psicóticos siendo inmediatamente incorporada al tratamiento de los trastornos psicóticos<sup>12</sup>. A partir de esta fármaco se ha logrado sintetizar una amplia gama de medicamentos antipsicóticos, también llamados neurolepticos o antipsicóticos típicos o clásicos, que al actuar sobre los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, producen mejoría en los síntomas positivos de esquizofrenia.

Si bien el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos ha marcado un hito en la psiquiatría, no se puede dejar de señalar que sólo alrededor del 25% recobran un funcionamiento mental aceptable, mientras que el 50% permanece severamente limitado<sup>2</sup>. La prevalencia de resistencia al tratamiento se ha calculado entre el 5 al 30%, dependiendo de la población considerada, del tratamiento empleado, la definición de resistencia a tratamiento que se maneje y de los métodos para evaluar respuesta terapéutica<sup>13</sup>. Por otro lado, estos medicamentos producen una gama de efectos colaterales que significan un factor importante para el no cumplimiento de la medicación y en otros casos, una seria limitación en la vida de estos pacientes. En

este contexto aparecen los antipsicóticos atípicos, hoy llamados antiesquizofrénicos, como la clozapina, que además de actuar sobre los síntomas positivos de la enfermedad, lo hacen sobre los síntomas negativos y no presentan los efectos colaterales de los antipsicóticos clásicos.

Clozapina es una dibenzodiazepina de estructura heterocíclica, fue sintetizada en 1958, se la retiró del mercado en 1975 por el informe de 16 pacientes finlandeses que desarrollaron agranulocitosis como efecto colateral<sup>31,33,34</sup>. A partir de ese momento, se usó experimentalmente con buenos resultados, hasta que en 1991 fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y se reintrodujo en el mercado estadounidense bajo un estricto control de farmacovigilancia, con la indicación precisa de esquizofrenia refractaria o con intolerancia al tratamiento neuroléptico. Se considera esquizofrenia refractaria si el paciente falla en responder a esquemas de tratamiento con, por lo menos, tres antipsicóticos típicos pertenecientes a dos grupos farmacológicos diferentes, a dosis suficientes (equivalentes a 500-1,000 mg de clorpromazina/día) y por un tiempo adecuado (no menor de 6 semanas). Se considera intolerantes a antipsicóticos típicos, a aquellos pacientes que presentan acatisia o parkinsonismo severo con dosis bajas de antipsicóticos de baja potencia. Clozapina también es una alternativa para pacientes que presentan disquinesia tardía moderada o severa que no responde al bloqueo de neurolépticos o cuando es evolutiva; y así mismo cuando aparecen signos de disquinesia tardía en grupos de alto riesgo como mujeres mayores<sup>4,16</sup>.

Se cree que el efecto antipsicótico de clozapina se debe al bloqueo de receptores dopaminérgicos  $D_1$  y  $D_4$ , en menor grado  $D_2$ , y serotoninérgicos  $S_2$ , postulándose que la interacción entre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos sería la

responsable de la acción antipsicótica y lo que la diferencia de los antipsicóticos típicos<sup>29,31</sup>. Además, la clozapina bloquea receptores adrenérgicos y colinérgicos<sup>26</sup> y tiene efectos mínimos sobre los niveles plasmáticos de prolactina<sup>6</sup>.

Diversos investigadores, a nivel mundial, han demostrado la superioridad de clozapina respecto a los antipsicóticos típicos en reducir los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia resistente<sup>16,17,26,27,35</sup>. Pero la mejoría no sólo se observa en la psicopatología; se ha descrito que la calidad de vida de estos pacientes se eleva con el empleo de clozapina<sup>15</sup>. Debido al riesgo de agranulocitosis (1 a 2%), es que este fármaco se usa bajo un estricto sistema de farmacovigilancia, siendo las primeras 18 semanas de tratamiento las de mayor riesgo y precauciones<sup>26,28,31</sup>.

### *ESTUDIOS COSTO-BENEFICIO*

Los análisis costo-efectividad y costo-beneficio, son métodos formales que se emplean para comparar los beneficios y el costo de la intervención con la finalidad de encontrar el mayor beneficio al menor costo. Pueden ser empleados en el análisis de las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Los resultados de los análisis costo-efectividad se expresan en variables clínicas como tasas de mortalidad, años agregados de vida, o calidad de años de vida; mientras que los análisis costo-beneficio se expresan en términos monetarios<sup>18</sup>. En ambos casos es necesario seguir los seis pasos siguientes: 1) definir la intervención, que incluye especificar su naturaleza, el tipo de paciente a ser tratado y qué alternativa de tratamiento se intenta reemplazar; 2) identificar costos relevantes, directos e indirectos; 3) identificar los beneficios relevantes que incluyen el beneficio neto luego de descontar los efectos adversos y los beneficios indirectos como aumento en la productividad; 4) medir costos, asignar valor

monetario a todos los componentes que intervienen en los gastos médicos y si se prevén costos a futuro, convertirlos a valores monetarios presentes; 5) medir beneficios sean clínicos o monetarios; y 6) dar cuenta de incertidumbres usando métodos de análisis específicos para dar consistencia a los resultados. Otros conceptos importantes a tener en cuenta son el de eficacia, es decir, el logro de la meta aplicando estrategias clínicas bajo circunstancias óptimas; y el de efectividad que se refiere al impacto de la estrategia y la factibilidad de ser aplicada en la práctica<sup>19</sup>.

Toda intervención médica implica el uso de diversos recursos, tales como medicamentos, personal o el uso de equipos de diagnóstico, y por el lado del paciente, su tiempo y el de su familia. El avance tecnológico pone a disposición cada vez, una mayor cantidad de recursos, la evaluación económica de estas nuevas alternativas debería ser de interés para aquellos que tiene a su cargo la salud pública, de modo que las decisiones que tomen, a diversos niveles, incluido el preventivo, tengan mayor carácter técnico.

### *COSTO DE LA ESQUIZOFRENIA*

Los costos de la esquizofrenia se dividen en tres grupos: 1) directos: aquellos asociados con los gastos médicos de diagnóstico y tratamiento; incluye costos de hospitalización, cuidado ambulatorio, medicación, residencia, servicios de profesionales y comunitarios, costos de rehabilitación; 2) indirectos: pérdida de productividad y salario por enfermedad y muerte temprana, y deterioro de la calidad de vida;<sup>4,20,37,38</sup> y 3) costos intangibles: sufrimiento del paciente y de sus familiares<sup>4</sup>. La esquizofrenia es una enfermedad muy costosa ya que generalmente se inicia en la adolescencia o adultez temprana, es de curso frecuentemente severo requiriendo múltiples hospitalizaciones, es crónica, presenta alta

tasa de suicidios, no existe un esquema de tratamiento estandar efectivo, es incapacitante, los pacientes no pueden trabajar y requieren protección familiar y social<sup>3,6, 11</sup>. Muchas veces los familiares pierden sus trabajos para cuidarlos.

Existen varios métodos para determinar el costo de una enfermedad, los mismos que se seleccionan de acuerdo al objetivo. En el método basado en la prevalencia: se calcula el costo de la enfermedad y la pérdida de la productividad para un año, lo cual permite identificar los factores que más contribuyen al gasto en el cuidado de salud<sup>4,20</sup>. En otros términos, el costo de la enfermedad y la pérdida económica se asigna a los años en que ésta ocurre. En 1987 se estimó en el Reino Unido, que el costo directo anual de esquizofrenia ascendía a 1670 libras esterlinas por paciente, repartidas como sigue: 572, gastos hospitalarios; 662, otros gastos de residencia; 228, cuidados diurnos; 56, costo de medicamentos; y 162, otros gastos. El costo de la esquizofrenia para el Reino Unido asciende a 310 millones de libras esterlinas anuales, lo que representa 1.6% del gasto en bienestar social y de salud para el año 1987<sup>4</sup>. DAVIES & DRUMMOND calcularon en 1990, el costo de pérdida de productividad en 1296 millones de libras esterlinas anuales<sup>24</sup>.

Otro método es el enfoque de incidencia: se calcula el costo de la enfermedad a lo largo de la vida, desde el inicio hasta la muerte del paciente<sup>4,20</sup>, todos los costos se calculan en dólares equivalentes al año en que apareció la enfermedad. En este método creado por HARTUNIAN *et al.*, se calculan los costos directos sumando los costos relativos al tratamiento para cada edad y sexo, para cada año de enfermedad según el tiempo de vida esperado para el individuo afectado; los costos indirectos se calculan del salario perdido que debe ser nivelado al año de presentación de la enfermedad. Se

requiere un conocimiento detallado de epidemiología, de la historia natural de la enfermedad, datos demográficos, esperanza de vida, tasas de empleo y promedio de salarios<sup>20</sup>. Se debe tener en cuenta que el efecto de la inflación sobre el valor monetario se incrementa con la duración de la enfermedad y que el costo anual de la enfermedad aumenta de acuerdo a como progresa la enfermedad<sup>20</sup>. DAVIES & DRUMMOND calcularon el costo a lo largo de la vida para cuatro cursos diferentes de enfermedad, se estimó la incidencia anual y se tuvo en cuenta la probabilidad de los diferentes cursos. Los resultados mostraron que el costo varió de acuerdo al pronóstico, por ejemplo, para los pacientes que presentaron sólo un episodio con duración promedio menor a 22 semanas, el costo fue de 2.5 millones de libras esterlinas, mientras que para los pacientes con tiempo de enfermedad mayor de 2.5 años y que requerían hospitalización, el costo se incrementó a 241.8 millones de libras esterlinas. Este mismo método se ha aplicado en *New South Wales* (NSW), Australia: se calculó el costo de esquizofrenia y se le comparó con el costo de infarto de miocardio en NSW y en USA. Se encontró que el costo de esquizofrenia (medidos en US \$ para 1975) ascendía a \$ 131,333 por caso con una proporción de costos indirectos-directos de 4.64. Los casos de infarto de miocardio fueron 12 veces más frecuentes que los de esquizofrenia, pero los costos de la última, fueron 6 veces mayores. En USA, los costos de infarto de miocardio fueron 1.6 veces mayores que en Australia, ya que los costos directos e indirectos son mayores, lo que sugiere que los costos de esquizofrenia deben ser mayores también. Se concluyó, además, que los pacientes que comienzan más temprano la enfermedad, tienen peor pronóstico y generan mayor gasto<sup>20</sup>

GUNDERSON ha calculado el costo de la

esquizofrenia tomando en cuenta tres fuentes: 1) tratamiento: basado en el reporte del NIMH, para 1968 se estimó que de los US \$ 3.7 billones, cifra que representa el costo de todas las enfermedades mentales, 1.5 billones correspondía a esquizofrenia; 2) pérdida de productividad: estimado para 1968, este rubro es de US \$ 21 billones para todas las enfermedades mentales, con US \$ 7.5 billones para esquizofrenia. Otro método consiste en multiplicar el grado de incapacidad para el trabajo por el número de personas que lo presentan por el promedio de ingreso esperado, así se obtuvo \$10 billones anuales; 3) asistencia pública: se calculó en \$625 millones, es decir, el 50% de lo estimado para todas las enfermedades mentales; y 4) otros: como investigación, desde 1969 asciende a \$10 millones aproximadamente. En general, el costo total varía en un rango de 11.6 a 19.5 billones de dólares anuales, de los cuales dos tercios corresponden a pérdida de productividad, mientras que el tercio restante corresponde a los costos de tratamiento<sup>21</sup>.

En 1991, WYATT & HENTER calcularon que el costo de la esquizofrenia en USA, fue de \$ 65.2 billones; los costos directos ascendieron a \$ 18.6 billones, mientras que los costos indirectos alcanzaron los \$ 46.5 billones, esta última cifra incluye: 23.6 billones por pérdida de salarios, \$ 4.5 billones por pérdida de productividad de amas de casa, \$4.5 billones por gastos de sujetos institucionalizados, \$ 7.0 billones pérdida de productividad en individuos que cometen suicidio y \$ 7.0 billones pérdida de productividad de los cuidadores. Estos autores, citan un trabajo de WEIDEN & OLFSON (199%) quienes estimaron en 3.5% la tasa de recaída en individuos esquizofrénicos que continúan tratamiento, 11% en esquizofrénicos que descontinúan medicación, y en 7.6% por mes la tasa de no cumplimiento; concluyen que lo más costoso en el tratamiento de esquizofrenia es la

rehospitalización y que esta se debe en su mayor parte a pérdida de eficacia de la medicación antipsicótica (más evidente durante el primer año del alta) y al no cumplimiento de la misma (más importante a partir del segundo año del alta).<sup>36</sup>

### ESTUDIOS COSTO-BENEFICIO CON CLOZAPINA

Se ha realizado diversos estudios costo-beneficio con clozapina. En 1990, REVICKI *et al.*, evaluaron comparativamente los costos directos del tratamiento en 133 pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento neuroléptico que iniciaron clozapina, con 51 pacientes que recibían antipsicóticos típicos. Los datos se recolectaron un año antes del tratamiento con clozapina y dos años después. Los resultados se presentan en la Tabla 1. Los costos totales del año previo al inicio de clozapina fueron mayores en el grupo de

pacientes seleccionados para recibir clozapina y se explica por la severidad del cuadro. Durante el primer año de tratamiento con clozapina los costos del grupo en estudio fueron mayores (\$10,040 por paciente) que en el grupo que recibía neuroléptico. Durante el segundo año de tratamiento, los costos disminuyeron en más de \$24,000 por paciente comparando con el año pretratamiento y \$9,011 por paciente comparado con el grupo que recibía neuroléptico. Esta disminución se debió a la reducción en las hospitalizaciones en el grupo de pacientes que recibía clozapina. Los autores concluyen que el mayor beneficio económico del uso de clozapina ocurre a partir del segundo año de tratamiento y que se asocia con mejoría del cuadro clínico y de la calidad de vida del paciente. Luego de dos años de tratamiento el ahorro neto para el sistema de servicios de salud mental es de \$ 12,000 a 15,000 por paciente en USA<sup>22,39</sup>.

**TABLA 1**

Promedio de costos de servicios de salud para pacientes tratados con clozapina y con neurolépticos convencionales durante los de pre y post-tratamiento

PERIODO DE TRATAMIENTO	CLOZAPINA <sup>1</sup>	NEUROLEPTICO CONVENCIONAL <sup>2</sup>
<b>1 año antes de la fecha índice<sup>3</sup></b>		
Costos hospitalarios	\$ 73 403	\$ 72 121
Costos totales <sup>4,5</sup>	\$ 80 440	\$ 73 067
<b>1 año después de fecha índice<sup>3</sup></b>		
Costos hospitalarios	\$ 58 941	\$ 67 934
Costos totales <sup>4,5</sup>	\$ 80 454	\$ 70 414
<b>2 años después de fecha índice<sup>3</sup></b>		
Costos hospitalarios	\$ 28 367	\$ 61 518
Costos totales <sup>4,5</sup>	\$ 55 867	\$ 64 878

Tomado y traducido de DRUMMOND, M. & DAVIS, L. (1996): "The economic evaluation of drug therapy for schizophrenia". En *Handbook of Mental Health Economics and Healthy Policy. Vol 1. Schizophrenia*. Moscarelli, M., Rupp, A. & Sartorius N. (De.), John Wiley & Sons, Chichester, England

<sup>1</sup> n pacientes = 87 1 año antes y el primer año de la fecha índice, 46 el segundo año.

<sup>2</sup> n pacientes = 51

<sup>3</sup> Para el grupo de clozapina la fecha índice es la fecha cuando se inició el tratamiento con clozapina; para el grupo de neuroléptico convencional, la fecha índice es la fecha en que el paciente fue seleccionado para entrar en el estudio humanitario (n = 24) o en el estudio de disquisia tardía (n = 27).

<sup>4</sup> Incluye costo del medicamento, sistema de monitoreo y servicios hospitalarios y no hospitalarios

<sup>5</sup> Costo anual por paciente de clozapina y del sistema de monitoreo estimado en \$ 8 500; para el tratamiento neuroléptico, \$ 500 por año.



En 1993, MELTZER *et al.*, realizaron un estudio retrospectivo, evaluaron el costo del tratamiento en 96 pacientes resistentes a neurolépticos, dos años antes y dos años después de iniciado el tratamiento con clozapina, incluyendo los costos de aquellos que abandonaron el tratamiento. Las medidas de costo incluyeron 1) gastos totales de hospitalización (costos de hospitalización, honorarios médicos y costo de medicamentos), 2) costos totales de paciente externo (honorarios médicos, costos administrativos, de terapia de grupo y de medicamento), 3) gastos de alojamiento, 4) carga para la familia: apoyo financiero directo al paciente y salario perdido por familiares que dejaron de trabajar para cuidarlo, y 5) otros gastos (transportación, gastos extras del paciente, honorarios legales relacionados con la enfermedad). Todos los costos fueron ajustados a dólares americanos de 1987. Se utilizaron instrumentos de medición como la *BPRS*, la Impresión Clínica Global (CGI) y la Escala de Calidad de Vida (QLS). Los resultados mostraron un ahorro significativo en el costo total del tratamiento en los 56 pacientes que continuaron con clozapina durante dos años como mínimo debido al menor requerimiento de hospitalizaciones. El costo total del tratamiento antes de iniciar clozapina era \$ 76,981 por paciente, luego de iniciado el tratamiento los costos totales fueron de \$ 59,578 por paciente, es decir disminuyeron el 22.6%. En cuanto a funcionamiento global y calidad de vida, de los 59 pacientes que continuaron tratamiento con clozapina por dos años, 55.9% lograron conseguir un empleo remunerado, o trabajaron como voluntarios o regresaron a la escuela (15.3% de pacientes realizaba alguna actividad laboral o educacional antes de la terapia); 89.8% regresaron a vivir con su familia o en departamentos y 10.2% en casas o instituciones (23.7% de estos pacientes vivían en casas o instituciones antes de la terapia), estos resultados se asociaron a

mejoría de la psicopatología y del funcionamiento social<sup>23</sup>.

HONIGFELD & PATIN, en una muestra de 105 pacientes que recibieron clozapina por un mínimo de dos años, evaluaron eficacia clínica a largo plazo y costos de cuidados de salud. Los pacientes mostraron mejoría clínica significativa, la misma que fue cuantificada con el *BPRS*, y requirieron menos hospitalizaciones que el grupo control (pacientes esquizofrénicos que recibían neurolépticos). Durante el primer año de tratamiento los costos del grupo de pacientes que recibió clozapina fueron mayores (\$ 80,440 vs. \$ 73,067), pero durante el segundo año, el ahorro fue \$20,000 por cada paciente en tratamiento con clozapina debido, básicamente, al cambio de lugar de residencia, de hospitales a hogares comunitarios menos costosos<sup>17</sup>. En 1993, DAVIES & DRUMMOND para su estudio costo-beneficio con clozapina, elaboraron un árbol de decisión clínica para pacientes con esquizofrenia refractaria basándose en el estudio de REVICKI. Evaluaron el impacto clínico y costos en 47 pacientes severamente enfermos. Los análisis de costos mostraron un ahorro de 91 libras esterlinas por año, y 1,333 a lo largo de la vida para los pacientes que recibían clozapina. Estimaron además que los pacientes tratados con clozapina ganaban 5.87 años de vida con muy leve incapacidad o sin ella<sup>24</sup>.

REID *et al.*, realizaron un estudio de seguimiento para medir el uso de cama hospitalaria en pacientes esquizofrénicos que recibían clozapina. Fueron evaluados 172 pacientes durante 1.5 años, 86 pacientes durante dos años y 53 pacientes durante 2.5 años. Los días de hospitalización se comenzaron a medir luego de 91 días de iniciado el tratamiento con clozapina, para dar tiempo al ajuste de dosis y a la respuesta clínica. Los días de hospitalización disminuyeron en 132, 166 y 201 por paciente/año, en las tres cohortes estudiadas, 1.5, 2.0

y 2.5 años de seguimiento respectivamente. En el último grupo los días de hospitalización disminuyeron de 319 antes del inicio de clozapina a 150 en el último año de seguimiento. Durante los 180 días finales del seguimiento sólo 23 a 30% de los pacientes continuaron hospitalizados, comparado con 56 a 64% antes de clozapina. En Texas, donde se realizó este estudio, el costo hospitalario por día es de \$ 250 por paciente, de modo que el ahorro fue de \$ 33,000/pac/año en el primer grupo, \$ 41,5000/pac/año en el segundo grupo y \$ 50,250/pac/año en el grupo de seguimiento de 2.5 años<sup>23,25</sup>.

MELTZER & COLA revisan y comentan tres de los estudios costo-efectividad de clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente a neurolépticos. Concluyen que la clozapina es una alternativa efectiva para pacientes con esquizofrenia resistente ya que además de la efectividad clínica no presenta efectos extrapiramidales, controla la disquinesia tardía y disminuye la tasa de suicidios. En cuanto a costos, luego de dos años de tratamiento se comprueba disminución de costos comparado con pacientes que reciben medicación neuroléptica pero se requiere otros estudios para corroborar estos resultados<sup>30</sup>.

WYATT & HELTER, basándose en el estudio de MELTZER, COLA, WAY *et al.*,<sup>23</sup> calcularon que entre 1990-1994, el estado norteamericano ha ahorrado US \$ 4 billones (dólares de 1993), por el uso de clozapina, señalan que en este cálculo no se ha incluido costos indirectos y que se requiere otros estudios en diferentes lugares para corroborarlo. Señalan además que una estrategia importante para reducir costos es el empleo de nueva medicación, como la clozapina, en el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, tanto por su efectividad como por su mayor cumplimiento<sup>36</sup>.

Los estudios sobre costo-beneficio realizados hasta el momento, demuestran que durante el primer año de tratamiento con

clozapina los costos son elevados y aún mayores que cuando se emplean neurolépticos, y esto debido principalmente a gastos hospitalarios y al sistema obligatorio de farmacovigilancia y monitoreo hemático estricto. A partir del segundo año de tratamiento el ahorro es significativo ya que disminuye dramáticamente el requerimiento hospitalario; y posteriormente, buena parte de pacientes se incorporan a la vida laboral.

#### CALIDAD DE VIDA

Los mayores determinantes de la calidad de vida del paciente esquizofrénico están en función del número y severidad de los síntomas esquizofrénicos, número y severidad de los efectos adversos de la medicación y el rendimiento psicosocial<sup>4</sup>. Se han propuesto numerosas escalas para medir la apreciación que los pacientes esquizofrénicos tienen sobre la calidad de su vida cubriéndose temas como : necesidades diarias básicas, preocupaciones sobre su salud física y mental, bienestar social, educación, independencia personal, relaciones sociales, trabajo y empleo del tiempo libre<sup>4</sup>. MELTZER *et al.*, usaron la Escala de Calidad de Vida (QLS) confeccionada por HEINRICH *et al.*, para determinar el impacto del uso de clozapina en la calidad de vida de pacientes esquizofrénicos. Esta escala incorpora cuatro acápites principales y 21 items a saber: 1) fundamentos intrapsíquicos: sentido de propósito, motivación, curiosidad, anhedonia, actividad sin rumbo, empatía e interacción emocional; 2) relaciones interpersonales: funcionamiento doméstico, amigos, familiaridad, actividad social, soporte social, iniciativa social, aislamiento y actividad sexual; 3) rol instrumental: logros en función laboral, funcionamiento en el trabajo, grado de ocupación, satisfacción laboral; y 4) objetivos y actividades comunes: posesión de objetos comunes, y compromiso en actividades en conjunto. Esta escala fue

aplicada por personal entrenado a 38 pacientes esquizofrénicos refractarios y a sus familiares al inicio y luego de 6 meses de iniciado el tratamiento con clozapina (dosis promedio  $489 \pm 30$  mg/día). Además, se aplicó el BPRS y la Escala para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (SADS). Se encontró una mejoría del 50% en el puntaje total de QLS en 57.8% de los pacientes y mejora en 100% o más en 42.1%. El mayor incremento ocurrió en rol interpersonal (72%), fundamentos intrapsíquicos (71%) y rol instrumental (65%); mientras que objetivos y actividades comunes aumentó en sólo 23%. La mejoría de puntajes en QLS no se relacionaron con sexo, edad, edad de inicio de enfermedad, duración de la misma o número de hospitalizaciones. Luego de 6 meses de tratamiento, 36% de los pacientes encontró un empleo; el seguimiento mostró que después de 19 meses de tratamiento 55% de los pacientes tenía empleo, remunerado o no, o habían vuelto a la escuela. La tasa de rehospitalización disminuyó en 83% en comparación a los 12 meses previos al tratamiento<sup>16</sup>.

La mejoría en la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos que reciben clozapina posibilita que individuos crónicamente incapacitados, con una vida marginal dentro y fuera de las instituciones, puedan reasumir niveles de funcionamiento dentro de rangos aceptables o normales, lo que incluye mejoría en relaciones interpersonales, participación en actividades sociales, algún tipo de empleo y la posibilidad de vivir con su familia o en residencias comunitarias<sup>16,26,27,29</sup>.

MELTZER propone los siguientes ejes multidimensionales para evaluar el costo-beneficio en el empleo de clozapina: 1) efecto en la psicopatología: incluye mejoría en síntomas positivos, negativos y en conducta; 2) función cognitiva: esta mejoría es mayor cuanto más temprano se comience el tratamiento; 3) síntomas extrapiramidales:

mínimo o casi nulo efecto extrapiramidal y de disquinesia tardía; 4) mejoría en la calidad de vida de los pacientes observada por ellos mismos y por sus familiares; 5) rehospitalización: mínimo requerimiento de hospitalización luego de iniciado el tratamiento o en algunos casos, hospitalizaciones muy cortas; 6) cumplimiento: con clozapina es significativamente superior en comparación con neurolépticos, lo cual influye en disminución de psicopatología, menor necesidad de hospitalización y mejoría en la calidad de vida; 7) costo de la enfermedad y tratamiento: diversos estudios han demostrado ahorro importante a partir del segundo año de tratamiento; 8) intentos suicidas: se observa menor número de intentos suicidas después de iniciar clozapina comparando con lo que ocurría antes de iniciar el medicamento; y 9) consideraciones sobre riesgo-beneficio: el riesgo de agranulocitosis es de 1 a 2% y ocurre la muerte en 2 a 3% de estos pacientes pero con el sistema de farmacovigilancia el riesgo se reduce notablemente, y otras complicaciones como convulsiones o taquicardia son manejadas clínicamente<sup>15,32</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La esquizofrenia es una enfermedad sumamente costosa, ya que afecta a sujetos jóvenes, requieren cuidado institucional y produce significativo grado de incapacidad.
2. Los fármacos han modificado el manejo y el pronóstico de la esquizofrenia como enfermedad. La clozapina es un caso particular ya que ha probado ser efectiva aún en casos de refractariedad e intolerancia a tratamientos convencionales.
3. Los estudios costo-beneficio y costo-efectividad aplicadas a la medicina, permiten evaluar intervenciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas

- con la finalidad de obtener mayor efectividad y beneficio al menor costo.
- 4.- Los estudios costo beneficio con clozapina en pacientes esquizofrénicos refractarios, realizados hasta el momento, demuestran mejora en la psicopatología y en la calidad de vida de los pacientes, y a partir del segundo año de tratamiento, disminución de costos de la enfermedad.
  - 5.- La reducción de los costos se debe principalmente a la disminución en el requerimiento de hospitalizaciones, y a más largo plazo, a la incorporación del paciente a la actividad laboral.

- 6.- El beneficio del uso de clozapina en pacientes esquizofrénicos, supera los riesgos y debe ser evaluada multidimensionalmente.
- 7.- Se requiere realizar, en nuestro país, estudios del costo de la esquizofrenia y del costo-beneficio del uso de clozapina.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración de los Laboratorios NOVARTIS BIOSCIENCIAS PERU S.A., en la persona de su Director Médico, Dr. Eduardo Parodi.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DELGADO, H. (1993): *Curso de Psiquiatría*. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Fondo Editorial, Lima.- 2. KAPLAN, H., SADOCK, B & GRIEBB, J (1994): *Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. Williams & Wilkins, eventh edition, Baltimore, Maryland.- 3. KAPLAN, H. & SADOCK B (1989): *Comprehensive Textbook of Psychiatry V*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland. 4.- FITTON, A. & BENFIELD P. (1993): "Clozapine: An appraisal of its Pharmacoeconomic Benefits in the Treatment of Schizophrenia". *PharmacoEconomics 4*: 131-156.- 5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC.- 6. KAPLAN, H. & SADOCK B (1995): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams & Wilkins, sixth edition, Baltimore, Maryland.- 7. COWLEY, P & JED WYATT, R. (1993): Schizophrenia and Manic-Depressive Illness. En *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Janison, D., Mosley, H., Meashan, AS & Bobadilla, J, Eds. Oxford University Press, New York.- 8. MARIATEGUI, J., ALVA, V. DE LEÓN, O. DE LEÓN (1969): "Epidemiología psiquiátrica de un distrito urbano de Lima. Un estudio de prevalencia en Lince. Ediciones de la Revista de Neuro-Psiquiatría, Lima.- 9. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HONORIO DELGADO-HIDEYO NOGUCHI" (1985): "Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia (Lima, Perú). *Anales de Salud Mental*, 1: 206-222.- 10. MINOBI, K, PERALES, A., SOGI, C. et al. (1990): Prevalencia de vida de trastornos

mentales en Independencia (Lima, Perú). *Anales de Salud Mental* VI: 9-20.- 11. GELDER, M., GATH, D & MAYOU, R (1989): *Oxford Textbook of Psychiatry*. Second edition, Oxford University Press. Oxford.- 12. PICHOT, P. (1983): *Un siglo de psiquiatría*. Editions Roger Dacosta, Paris.- 13. RAMÍREZ, L. "Clozapina: un antipsicótico de amplio espectro. Publicaciones Sandoz.- 14. CLOZAPINE STUDY GROUP (1993): "The Safety and Efficacy of Clozapine in Severe Treatment-Resistant schizophrenic Patients in the UK". *British J. Psy.* 163: 150-154.- 15. TELKERSEN, K & GROSSER, R. (1990): "Estimating Clozapine's Cost to the Nation". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 863-869.- 16. MELTZER, H. BURNETT, S. BASTANI, B & RAMÍREZ, L. (1990): "Effects of Six Months of Clozapine Treatment on the Quality of Life of Chronic Schizophrenia Patients". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 892-897.- 17. HONIGFELD, G & PALEN, J. (1990): "A Two Year Clinical and Economic Follow-Up of Patients on Clozapine". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 882-885.- 18. EASTAUGH, S (1987): *Financing health care economic efficiency and equity*. Auburn House Publishing Company, Dover, Massachusetts.- 19. SLOAN, F. (1995): *Valuing health care, Cost, benefits and effectiveness of pharmaceutical and other medical technologies*. Firths Published, Cambridge University Press.- 20. ANDREWS, G. HALL, W. GOLDSHEIN, G et al., (1985): "The Economic Costs of Schizophrenia. Implications for Public Policy". *Arch Gen. Psy.* 42: 537-543.- 21. GUNDERSON, J. & MOSHER, L. (1975): "The Cost of Schizophrenia". *Am J Psychiatry*

- 132: 9: 901-906.- 22. REVICIKI, D. LUCE, B., WESCHLER, J. *et al.* (1990): "Cost-Effectiveness of Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenic Patients". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 850-854.- 23. MELTZER, H., COLA, P., WAY, L. *et al.* (1993): "Cost Effectiveness of Clozapine in Neuroleptic-Resistant Schizophrenia". *Am J Psychiatry* 150:11: 630-1638.- 24. DAVIES, L. & DRUMMOND, M. (1993): "Assessment of Cost and Benefits of Drug Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia in the United Kingdom". *British J. Psychiatry* 162: 38-42. 25. REID, W., MASON, M. & TOPRAC, M. (1994): "Saving in Hospital Bed-Days Related to Treatment With Clozapine". *Hosp. Community Psychiat.* 45: 261-264.- 26. NABER, D. & HIPPIUS, H. (1990): "The European Experience With Use of Clozapine". *Hosp. Community Psychiat.* 41: 886-890.- 27. LIEBERMAN, J., SAFFERMAN, A., POLLACK, S. *et al.* (1995): "Clinical Effects of Clozapine in Chronic Schizophrenia: Response to Treatment and Predictors of Outcome". *Am J Psychiatry* 151:12: 1744-1752.- 28. FRANKENBURG, F. (1993): "Is Clozapine Worth Its Cost?". *Pharmacoeconomics* 4: 311-314.- 29. MELTZER, H. (1994): "Clozapine and Other Atypical Neuroleptics: Efficacy, Side Effects, Optimal Utilization". *J. Clin. Psychiatry, Monograph Series* 12, Nº2: 38-45.- 30. MELTZER, H. & COLA, P. (1994): "The Pharmacoeconomics of Clozapine: A Review". *J Clin Psychiatry* 55:9 Suppl B: 161-165.- 31. MAZZOTTI, G. & STUCCHI, S. (1995): "Efectos Colaterales e Interacciones de la Clozapina". *Rev. Neuro-Psiquiatria*, 58: 9-19.- 32. MELTZER, H. (1993): "Utilization, Multidimensional Outcome Measures, and Risk-Benefit Considerations for the Use of Clozapine in Schizophrenia". *International Academy for Biomedical and Drug Research* 4: 103-117. 33. IDÉNPIÉN-HEIKILÉ, J., ALHAVA, E., OIKINOURA, M. *et al.* (1975): "Clozapine and agranulocytosis". *Lancet* II:611.- 34. AMSLER, H., TELERENHOVI, L., BARTH, E. *et al.* (1977): "Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic" *Acta Psychiat. Scand.* 56: 241-248.- 35. KANE, J., HONIGFELD, G., SINGER, J. *et al.* (1988): "Clozapine for the treatment-resistant-schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine". *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796.- 36. WYATT, R. & HENNER, Y. (1996): "Mental Health Care Cost and Cost Reduction". In *International Review of Psychiatry*, Vol 2, Lieh & Nadelson Editors, American Psychiatric Press Inc, Washington DC.- 37. KNAPP, M. (1996): «The health economics schizophrenia treatment». En *Handbook of Mental Health Economics and Healthy Policy. Vol 1. Schizophrenia*. Moscarelli, M., Rupp, A. & Sartorius N. (De.), John Wiley & Sons. Chichester, England.- 38. HU, T., SHUMWAY, M. & HARGREAVES, W. (1996): "Estimating cost of schizophrenia and its treatment". En *Handbook of Mental Health Economics and Healthy Policy. Vol 1. Schizophrenia*. Moscarelli, M., Rupp, A. & Sartorius N. (De.), John Wiley & Sons. Chichester, England.- 39. DRUMMOND, M. & DAVIES, L. (1996): «The economic evaluation of drug therapy for schizophrenia». En *Handbook of Mental Health Economics and Healthy Policy. Vol 1. Schizophrenia*. Moscarelli, M., Rupp, A. & Sartorius N. (De.), John Wiley & Sons. Chichester, England.