

## EFICACIA DE LA CLOZAPINA (Refraxol®) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PSICÓTICOS

## EFFICIENCY OF THE CLOZAPINE (Refraxol) IN THE TREATMENT OF PSYCHOTIC PATIENTS

PABLO ADÁN BUSTAMANTE \* NELLY FATAMA AVENDAÑO \*\*

### RESUMEN

*La importancia del estudio radica en la necesidad de evaluar terapias de eficacia reconocida, la clozapina siendo el primer antipsicótico atípico con reconocida eficacia en el manejo de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia se muestra como una opción importante para el tratamiento a largo plazo de estos pacientes en nuestro medio. Se incluyeron en el estudio los primeros 100 pacientes que se presentan al consultorio de Psiquiatría del Programa de Antipsicóticos Atípicos del Hospital Edgardo Rebagliati desde Abril del 2004 a Noviembre del mismo año. La descripción del grupo muestra cifras dentro de los límites esperados para pacientes con diagnóstico de psicosis. Se comprobó que hubo aumento de peso significativo relacionado al uso de clozapina, no se comprueba variación significativa en la presión sanguínea (el valor de  $p$  es  $> 0.05$  para la comparación de los promedios de la primera y la tercera determinaciones de la presión arterial) ni en la glicemia (la diferencia de los promedios de la primera y segunda determinación de glucosa es de  $-1.6$  con un  $p=0.5301$  y la de los promedios de la primera y tercera es de  $1.191$  con un  $p=0.7521$ ), se encontró 2 casos (2%) de leucopenia, sin embargo la diferencia entre el primer y segundo conteos de leucocitos dio en promedio una diferencia de  $-101.68$  sin significancia estadística ( $p=0.749$ ), en el tercer conteo se presentaron dos casos de leucopenia que arrojaron un promedio de  $749.54$  en la diferencia de los promedios. No se encontró disminución en los conteos de linfocitos ni variación en los de plaquetas. Los puntajes de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica bajaron de manera significativa de un promedio de  $18.49$  a  $13.87$ , mostrando una tendencia general a la mejoría ( $P<0.05$ ). Los puntajes de la Escala de Efectos Secundarios Psiquiátricos bajan de un promedio de  $9.9$  a  $6.87$  de manera significativa ( $P<0.05$ ) lo que muestra disminución significativa en la presentación de los efectos secundarios que evalúa. Los Efectos Secundarios Neurológicos presentan una variación no significativa de  $0.51$  a  $0.47$ . La Escala de Efectos secundarios Autonómicos presenta una variación significativa de  $3.98$  a  $2.37$  en cuanto a la disminución de la presentación de estos efectos en los usuarios de clozapina además de los efectos clasificados como OTROS los que variaron de  $2.83$  a  $1.95$  en promedio. También hubo diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la frecuencia de hospitalizaciones las que bajaron de un promedio de  $3.01$  a  $0.67$  comparando los periodos previos y posteriores al uso de clozapina.*

**PALABRAS-CLAVE:** Clozapina en Psiquiatría, eficacia en una muestra del Hospital Edgardo Rebagliati.

\* Jefe del Servicio de Hospitalización I de Salud Mental del Hospital Edgardo Rebagliati Martins

\*\* Residente de Psiquiatría del Hospital Edgardo Rebagliati Martins

**ABSTRACT**

*The importance of the research is based on the need to evaluate therapies of recognized efficiency. Clozapine, the first atypical antipsychotic with a recognized efficiency in the treatment of positive and negative schizophrenic symptoms, is an important option for long-term treatment of these patients in our environment.*

*This research included the first 100 patients assisted on the Psychiatric external service of the Edgardo Rebagliati Hospital's Atypical Antipsychotic Program from April to November, 2004.*

*The group description shows values within the limits expected for patients diagnosed for psychosis.*

*It was verified that there was a significant weight increase related to the use of clozapine, significant variation on blood pressure is not verified ( $p$  value is  $>$ ) 0.05 for the comparison of the average of the first and third determinations of the arterial pressure) either in glycemia (the difference of the averages of the first and second determination of glucose is of -1.6 with a  $p=0.5301$  and that of the averages of first and third determination is of 1.191 with a  $p=0.7521$ ). Two cases (2%) of leucopenia were found; nevertheless, the difference between the first and the second counts of leukocytes resulted in average a difference of -101.68 without statistics significance ( $p=0.749$ ); on the third count two cases of leucopenia appeared showing an average of 749.54 on the average difference.*

*Nor decrease on lymphocyte counts neither variation on those of platelets was found. Values of Psychiatric Evaluation Brief Scale decreased in a significant way from an average of 18.49 to 13.87, showing a general trend to the improvement ( $P<0.05$ ). Values Psychiatric Side Effects Scale decrease from an average of 9.9 to 6.87 in a significant way ( $P<0.05$ ), which shows a significant decrease on the presentation of the side effects it evaluates.*

*The Neurological Side Effects show a non-significant variation of 0.51 to 0.47. The Autonomic Side Effects Scale shows a significant variation from 3.98 to 2.37 as for the decrease of these effects presentation in the clozapine users besides of those effects classified as OTHERS which changed in average from 2.83 to 1.95. There was also a statistically significant difference on the decrease of hospitalization frequency, which decreased from an average of 3.01 to 0.67 comparing previous and later periods to the use of clozapine.*

**KEY WORDS:** Clozapina in Psychiatry, in a grupo of the Edgardo Rebagliati patients showed efficient

## INTRODUCCIÓN

La Esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia, afecta aproximadamente al 1 % de la población general y en nuestro hospital comprende al 56 % de los pacientes hospitalizados y al 41% de los pacientes que se atienden en consultorio externo.

Estudiar esta enfermedad y los fármacos empleados en su tratamiento son asuntos de importancia debiendo agregar que se presenta una pobre respuesta al tratamiento, los estudios internacionales encuentran que el 50 % de los pacientes a un año de tratamiento presentan complicaciones.

Otro factor que contribuye a estos pobres resultados es la falta de adherencia al tratamiento (40 % a los 6 meses); el abandono de la medicación obedece fundamentalmente a los efectos secundarios de la medicación (efectos extrapiramidales, disquinesia tardía, somnolencia, etc). El surgimiento de los psicofármacos atípicos, con menos efectos secundarios, ha permitido lograr una mejor adherencia del paciente. Una revisión de 66 estudios con 4,365 pacientes encontró una tasa de recaída del 53% en los pacientes que suspendieron el tratamiento.

Es importante resaltar la importancia que tiene la frecuencia de rehospitalizaciones como factor asociado al aumento de costo del tratamiento de la esquizofrenia.

Una revisión del Cochrane Collaborative que incluyó 31 estudios con un total de 2589 pacientes encontró un menor número de recaídas tanto a corto como a largo plazo y una mayor aceptación por parte de los pacientes al tratamiento con clozapina (OR: 0.6; CI: 0.4 - 0.8 , Wahlbeck et al 2001).

En nuestro hospital se emplean psicofármacos atípicos desde el año 1995 y el

primer psicofármaco de este tipo que se utilizó fue la clozapina (REFRAXOL®), y siendo tan numeroso el grupo de pacientes es que se decide realizar una evaluación de los resultados obtenidos hasta la fecha. La experiencia acumulada con clozapina en estudios donde se concluye que es la mejor elección para el manejo de la psicosis en diferentes condiciones psiquiátricas (13), obligaron a llevar a cabo el estudio de la eficacia de esta importante molécula .

Para la realización de este estudio hemos considerado los pacientes que se atienden en el Programa de Psicofármacos Atípicos que toman Clozapina, incluyendo a los cien primeros pacientes que concurren a la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Los objetivos fundamentales del presente trabajo han sido evaluar la eficacia del tratamiento con clozapina medido por la tasa de hospitalizaciones y los efectos secundarios, prestando especial atención a la presencia de leucopenia.

Por estas razones es que consideramos importante hacer un estudio de los pacientes sometidos a tratamiento con Clozapina a fin de determinar la tasa de recaídas, la tolerancia a la medicación, los efectos secundarios más frecuentemente presentados y la incidencia de leucopenia en estos pacientes. Otros valores de importancia epidemiológica y clínica también han sido estudiados.

Finalmente aprovechamos la ocasión para mencionar que clozapina es el único medicamento que ha probado ser útil en pacientes refractarios siguiendo los criterios más estrictos para definir refractariedad (Barnes & Mc Evedy, 1996). Contar con un medicamento como la clozapina para tratar a nuestros pacientes fue muy valioso para nuestro hospital y permitió dar origen a nuestro programa de

psicofármacos atípicos que con posterioridad permitió incorporar otros fármacos atípicos, pero sin desplazar el uso de clozapina en los pacientes iniciales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio de seguimiento de pacientes en tratamiento con clozapina, que comprende a los 100 primeros pacientes que acudieron a consultorio externo entre Abril del 2004 y Diciembre del mismo año.

Comprende pacientes que toman el medicamento desde al año 1995 y Julio del 2004 y que reciben tratamiento por Consultorio Externo de Salud Mental.

### Criterios de Inclusión:

Recibir atención por Consultorio Externo.  
Tener diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al CIE - 10.  
Ser medicado con clozapina por espacio de por lo menos 6 meses de tratamiento.  
Contar por lo menos con tres controles hematológicos.

### Criterios de Exclusión:

Tener alguna lesión orgánica concomitante.  
Antecedente de consumo de drogas.  
Embarazo o periodo de lactancia.

En el caso de pacientes que contaran con más de tres exámenes hematológicos solo se consideraron, el inicial, uno correspondiente a la mitad del tratamiento y el último que se tomó. Para el procesamiento de los datos solo se ha considerado el promedio de estos valores, teniendo en cuenta el valor mínimo y máximo de estas cifras. Los datos se procesaron en el programa SPSS y los resultados se presentan en tablas. Se aplican pruebas de significación estadística.

La valoración de la efectividad se ha realizado, de un lado, determinando la

tasa de rehospitalización a los 24 meses de tratamiento y además aplicando la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS). Esta escala evalúa los cambios sintomatológicos experimentados en los pacientes psiquiátricos; es una versión de 18 ítems que utiliza una escala de Likert de 5 valores que oscilan entre 0 (ausencia de síntomas) y 4 (muy grave) con valores teóricos extremos de 0 puntos a 72 puntos, para esta versión se recomiendan los siguientes puntos de corte:

- 0 – 9: ausencia de trastorno
- 10 – 20: trastorno leve o “caso probable”
- $\geq 21$ : trastorno grave o “caso cierto”

Para la estimación de los efectos secundarios se han utilizado la Escala de Acatisia de Barnes y la Escala de Efectos Secundarios, UKU (Udvalg für Kliniske Undersogelser), que consta de 54 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes y que evalúan el grado en que están presentes diferentes síntomas y signos, así como su relación causal con la medicación:

- Efectos psíquicos (9 ítems)
- Efectos neurológicos (8 ítems)
- Efectos autonómicos (11 ítems)
- Otros efectos (25 ítems)

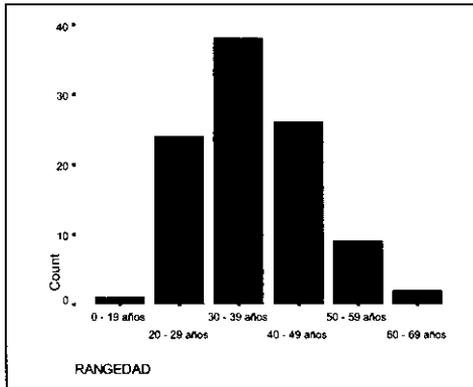
Los dos últimos ítems (55 y 56) valoran la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de medicación (ninguna, reducción de dosis, retirada o cambio). Cada ítem presenta 4 posibles respuestas que van de 0 a 3 (0, no o dudosamente presente; 1, leve; 2, moderado; 3, grave).

Los datos han sido obtenidos de las historias clínicas trasladadas a una planilla de recolección de datos y luego incluido en la matriz del Programa SPSS.

**RESULTADOS**

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron las siguientes características:

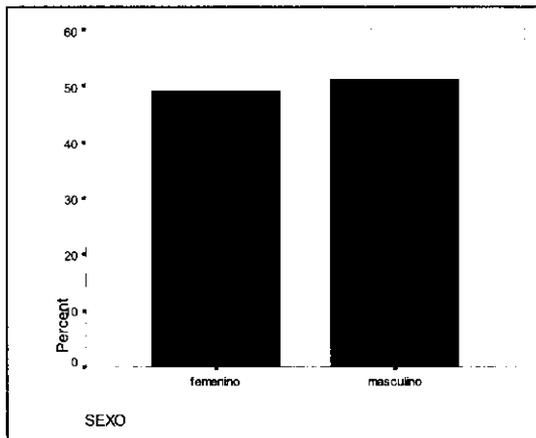
**EDAD**



	frecuencia	%	Porcentaje acumulado
20 - 29 años	9	24.32	24.32
30 - 39 años	14	37.84	62.16
40 - 49 años	9	24.32	86.49
50 - 59 años	5	13.51	100.00
Total	37	100	

Se presenta una distribución preponderante en pacientes menores de 39 años de edad, con un porcentaje acumulado de 62.16 %

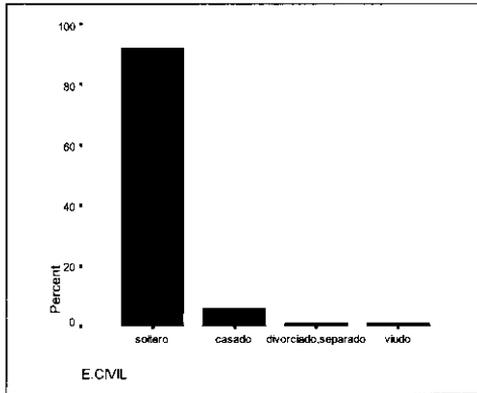
**SEXO**



	frecuencia	%	Porcentaje acumulado
femenino	49	49.00	49.00
masculino	51	51.00	100.00
Total	100	100	

La distribución por edades es pareja y no muestra ninguna tendencia.

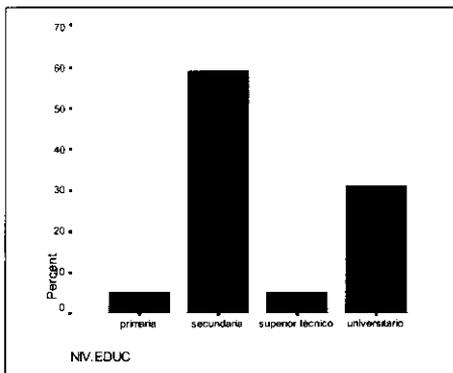
## ESTADO CIVIL



	frecuencia	%	Porcentaje acumulado
soltero	92	92.00	92.00
casado	6	6.00	98.00
divorciado, separado	1	1.00	99.00
viudo	1	1	100
Total	100	100	

La mayoría de los pacientes son solteros tal y como se espera de una enfermedad de esta naturaleza y de su alta frecuencia en gente de mediana edad.

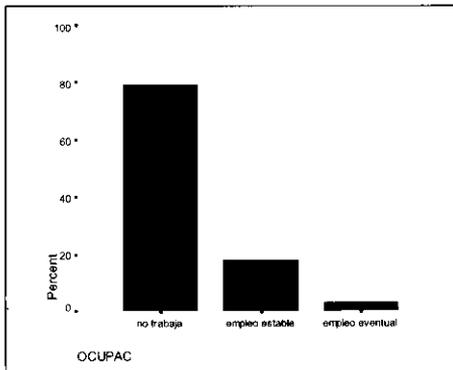
## NIVEL EDUCATIVO



	frecuencia	%	Porcentaje acumulado
primaria	5	5.00	5.00
secundaria	59	59.00	64.00
superior técnico	5	5.00	69.00
universitario	31	31	100
Total	100	100	

## TRABAJO

La gran mayoría de pacientes alcanza grado de instrucción secundaria completa aunque no deja de ser importante la frecuencia con que se presenta educación universitaria.



	frecuencia	%	Porcentaje acumulado
no trabaja	79	79.00	79.00
empleo estable	18	18.00	97.00
empleo eventual	3	3.00	100.00
Total	100	100	

El grado de discapacidad que provoca la enfermedad se refleja en la frecuencia de desocupación que se presenta en estos pacientes.

**PESO**

SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE EL PESO AL INICIO Y EL PESO DESPUÉS DE 6 MESES DE TRATAMIENTO

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
	WINICI - PESO6M	-5.035	4.472	0.4472	-5.9223	-4.1476	11.2	99	2.01666E-19

El aumento de peso es un efecto secundario ampliamente descrito en la terapia con clozapina, y en los 100 casos se presenta un incremento en el promedio del peso de casi 71 kilos a poco más de 76 kilos.

La comparación estadística de los promedios de las variables muestran una diferencia estadísticamente significativa entre ambas con un valor de  $p < 0.005$ , es decir que la diferencia entre ellas se deben a factores diferentes al azar.

**PRESIÓN ARTERIAL**

SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS PROMEDIOS DE LAS DETERMINACIONES DE PRESIÓN ARTERIAL DE INICIO CON LAS DOS SIGUIENTES

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
	PS1 - PS2	-5.2	12.750	1.2750	-7.7300	-2.669	-4.0781	99	9.18681E-05

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
	PS1 - PS3	-2.4	15	1.51	-5.39	0.59	-1.59	99	0.11

La presión sistólica se mantiene con promedios de 110, 115 y 113 para la 1ra, 2da y 3ra determinaciones, respectivamente. En cuanto a las determinaciones de la presión diastólica los promedios varían de 70 a 74 mm Hg en las tres determinaciones. No existe una variación marcada de los valores de la presión arterial.

La comparación entre la primera determinación de la presión arterial sistólica con la segunda sistólica muestran, al parecer, una diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo la comparación de la primera con la tercera no muestran diferencias estadísticamente significativas por el valor de

$p > 0.05$ . La comparación entre la segunda y terceras determinaciones tampoco demostró diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los valores de presión diastólica se encontró que si hubo diferencia entre la primera y la segunda determinación y entre la primera y la tercera determinación. A pesar de la significancia estadística, los resultados no pueden ser concluyentes para asegurar que la influencia del tratamiento con Clozapina fue la causa ya que se deben poner en consideración la gran variabilidad interindividual que presenta este parámetro y además la variabilidad fisiológica (momento de la lectura) y de la persona que hace la lectura de la presión arterial.

GLICEMIA

SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS PROMEDIOS DE LAS DETERMINACIONES DE GLICEMIA DE INICIO CON LAS DOS SIGUIENTES

PRUEBA DE MUESTRAS APAREADAS									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	GLUC1 - GLUC2	-1.608	25.5261	2.552	-6.6729	3.4569	-0.6299	99	0.5301
Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	GLUC1 - GLUC3	1.191	31.2057	3.756	-6.3051	8.6877	0.3171	68	0.7521

Los valores promedio de la determinación de glucosa en ayunas fueron de 90.21, 96.82 y 95.57 para la primera, segunda y tercera determinaciones respectivamente, las desviaciones estándar en todos los casos fueron considerables.

La diferencia entre la glicemia de inicio con las siguientes no presenta diferencia estadísticamente significativa, del mismo modo la diferencia entre la segunda y la tercera tampoco tienen significancia estadística (valores de  $p > 0.05$ ).

## FÓRMULA SANGUÍNEA

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	LEUC - LEUC2	-101.68	3173.56	317.35	-731.38	528.02	-0.3203	99	0.749

La comparación entre los leucocitos de inicio con los del tercer control sí muestra diferencia estadísticamente significativa, esta determinación se realizó en 88 pacientes ( $p < 0.05$ ).

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	LEUC - LEUC3	749.54	2566.33	273.57	205.79	1293.29	2.7398	87	0.0074

## SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS PROMEDIOS DE LOS VALORES DE LINFOCITOS DE INICIO CON LOS SIGUIENTES

El promedio porcentual de linfocitos fue de 29.27% al inicio del tratamiento y de 31.81% y 30.01% para la 2da y 3ra determinaciones respectivamente. Tal vez sea más útil realizar las comparaciones con valores absolutos pero no se nota ninguna variación importante en la tendencia de los valores.

Los valores absolutos de linfocitos no muestran variación marcada en las di-

ferentes determinaciones, los valores promedio se mantienen dentro de rangos similares.

Se muestra diferencia estadísticamente significativa entre el valor de los linfocitos al inicio con la segunda determinación pero la diferencia se da hacia el aumento ( $p < 0.05$ ), la determinación se realizó en 100 pacientes.

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	VABSLINF - VASBLIN2	-209.28	854.48	85.44	-378.83	-39.74	-2.4492	99	0.0160

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los linfocitos al inicio y los de la tercera determinación con un valor de  $p > 0.05$ , la comparación se realizó en 86 pacientes.

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	VABSLINF - VABSLIN3	-67.40	874.91	94.34	-254.98	120.18	-0.7144	85	0.4769

Las variaciones que se presentan no muestran una tendencia general hacia la caída o hacia el incremento de los valores de linfocitos. El comportamiento de los valores podría estar influenciado por factores distintos al tiempo de tratamiento con clozapina como son las diferencias en los laboratorios a cargo o infecciones intercurrentes.

## SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS PROMEDIOS DE LOS VALORES DE PLAQUETAS DE INICIO CON LOS SIGUIENTES

El promedio del valor del recuento de plaquetas es de 278,110 al inicio del tratamiento y son de 289,770, 279,216 y 262,222 para la segunda, tercera y cuarta determinaciones. No se observa variación marcada.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las plaquetas de inicio con los de la segunda determinación con valores de  $p > 0.05$ , esta comparación se llevó a cabo en 100 pacientes.

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	PLAQ - PLAQ2	-11660	73110.84	7311.08	-26166.77	2846.77	-1.5948	99	0.1139

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las plaquetas de inicio con los de la tercera determinación con valores de  $p > 0.05$ , esta comparación se llevó a cabo en 88 pacientes.

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	PLAQ - PLAQ3	-1125	79523.69	8477.25	-17974.46	15724.46	-0.1327	87	0.8947

Las variaciones que se presentan muestran una tendencia general hacia el mantenimiento de los valores de linfocitos.

### ESCALA BREVE DE EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA

La Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica es una herramienta de evaluación que correlaciona directamente el puntaje con el estado clínico del paciente psiquiátrico. El promedio del puntaje al inicio del tratamiento fue de 18.49 y disminuyó a 13.87, mostrando una tendencia a la mejoría en promedio.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes registrados al inicio del tratamiento y el registrado en la segunda determinación. La disminución en el puntaje que sugiere mejoría en la respuesta del paciente tiene significancia.

Estadísticos de pares de muestras					
		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
	BPRS1	18.49	100	7.9334	0.7933
	BPRS2	13.87	100	5.6060	0.5606

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	BPRS1 - BPRS2	4.62	4.98	0.49	3.63	5.60	9.2727	99	4.2211E-15

### ESCALA DE EFECTOS SECUNDARIOS PSÍQUICOS

El puntaje para los efectos psíquicos baja de un promedio de 9.9 a un promedio de 6.87.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes registrados al inicio del tratamiento y el registrado en la segunda determinación. La disminución en el puntaje UKU de efectos secundarios psíquicos sugiere mejoría significativa en la respuesta del paciente.

Estadísticos de pares de muestras					
		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
Pair 1	UKU.PSI	9.9	100	4.5226	0.4522
	UKU.PSI2	6.87	100	3.3048	0.3304

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	UKU.PSI - UKU.PSI2	3.03	3.14	0.31	2.40	3.65	9.6358	99	6.81677E-16

### ESCALA DE EFECTOS SECUNDARIOS NEUROLÓGICOS

El puntaje para los efectos secundarios neurológicos varía de un promedio de 0.51 a otro de 0.47

No existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes registrados al inicio del tratamiento y el registrado en la segunda determinación. La disminución en el puntaje UKU de efectos secundarios Neurológicos no sugieren cambios significativos en la respuesta del paciente.

Estadísticos de pares de muestras					
		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
Pair 1	UKU.NEUR	0.51	100	0.9897	0.0989
	UKU.NEUR2	0.47	100	1.0195	0.1019

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	UKU. NEUR - UKU. NEU2	0.04	0.9526	0.0952	0.149019422	0.22901942	0.419896947	99	0.675470618

### ESCALA DE EFECTOS SECUNDARIOS AUTONÓMICOS

El puntaje para los efectos secundarios autonómicos baja de un promedio de 3.98 a un promedio de 2.37.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes registrados al inicio del tratamiento y el registrado en la segunda determinación. La disminución en el puntaje UKU de efectos secundarios autonómicos sugiere disminución significativa en la frecuencia de estos efectos secundarios.

Estadísticos de pares de muestras		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
Pair 1	UKU. AUTO	3.98	100	2.8779	0.2877
	UKU.AUT2	2.37	100	1.3231	0.1323

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	UKU.AUTO - UKU.AUT2	1.61	2.20	0.22	1.1722	2.0477	7.2981	99	7.39447E-11

### ESCALA DE OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

El puntaje para la valoración de otros efectos secundarios varía de un promedio de 2.83 a otro de 1.95.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes registrados al inicio del tratamiento y el registrado en la segunda determinación. La disminución en el puntaje uku de otros efectos secundarios sugiere disminución significativa en la frecuencia de efectos secundarios.

Estadísticos de pares de muestras					
		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
Pair 1	UKU.OTRO	2.83	100	2.4946	0.2494
	UKU.OTR2	1.95	100	1.7716	0.1771

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	UKU.OTRO - UKU.OTR2	0.88	1.6347	0.1634	0.5556	1.2043	5.3831	99	4.92691E-07

**SIGNIFICANCIA DE LA DIFERENCIA ENTRE LAS HOSPITALIZACIONES PREVIAS Y LAS POSTERIORES AL INICIO DE CLOZAPINA**

Las hospitalizaciones previas al tratamiento con clozapina tienden a ser más frecuentes representando las que tienen de 1 a 4 hospitalizaciones el 68% del total de casos. Después del inicio de la terapia con clozapina esta misma frecuencia de hospitalizaciones sólo representa el 33%. El promedio de las hospitalizaciones previas al uso de clozapina es de 3 y el de las hospitalizaciones posteriores al uso de clozapina es de 0.7.

Existe diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de hospitalizaciones que se producían antes y después del inicio de clozapina. La diferencia puede ser atribuible al uso de Clozapina de manera significativa.

Estadísticos de pares de muestras					
		Promedio	N	Desviación estándar	Promedio de error estándar
Pair 1	HOSPREVI	3.01	100	2.27	0.22
	HOSPOST	0.67	100	1.12	0.11

Prueba de muestras apareadas									
		Diferencia de pares					t	df	p (2-colas)
		Promedio	Desviación estándar	Promedio de error estándar	Intervalo de confianza de la diferencia al 95%				
					Más bajo	Más alto			
Pair 1	HOSPREVI - HOSPOST	2.34	2.1092	0.2109	1.9214	2.7585	11.0940	99	4.56794E-19

**RESULTADOS**

1. Se ha realizado un estudio de seguimiento de 100 pacientes esquizofrénicos tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el Servicio de Consulta Externa.
2. La edad promedio de los pacientes fluctuó entre los 30 a 39 años.
3. El 51% de los pacientes eran del sexo masculino y 49% del sexo femenino.
4. El 92% de los pacientes eran solteros.
5. El 59% de los pacientes tenían educación secundaria, lo que quiere decir que la enfermedad esquizofrénica permitió a los pacientes completar sus estudios de secundaria y un dato importante es que el 31% inició estudios universitarios.
6. El 79 % de los pacientes se encontraban desocupados, lo que revela el carácter invalidante de la esquizofrenia.

7. El 58 % de los pacientes inició su enfermedad entre los 10 a 19 años, cifra que concuerda con la encontrada en otros estudios internacionales.
8. No existe una variación marcada en las cifras de la presión arterial, el promedio fue 130/80.
9. Se ha apreciado incremento del peso de los pacientes equivalente al 7 % con relación al promedio de peso habitual, cifra que es estadísticamente significativa y que se evaluó a los 6 meses de tratamiento.
10. No se observaron variaciones significativas en las cifras de glicemia (valor de  $p > 0.05$ ), en las tres determinaciones que se consideraron para este estudio obtenidas a lo largo de un año de estudio. Promedio de glicemia 95.8 mg.
11. SE APRECIÓ LEUCOPENIA EN EL 2 % DE LOS PACIENTES. Cifra coincidente con los últimos estudios internacionales que mencionan de 1 a 3 % los casos de leucopenia.
12. El promedio de la cifra de leucocitos fue de 7954 células.
13. El promedio de la cifra de plaquetas fue de 278,110. Se observó plaquetopenia en sólo uno de los pacientes (33,000).
14. El estado de gravedad de los pacientes que participaron en el estudio, entiéndase severidad o cronicidad de los pacientes evaluados según la escala CGI-SI corresponde a los pacientes moderadamente enfermos en una proporción del 78%.
15. Paralelamente la mejoría global evaluada en la escala CGI-GI fue la siguiente: Se obtuvo una mejoría notable en el 20% de los pacientes y el 48 % se sintieron moderadamente mejor, lo que significa que el 68 % de los pacientes se sintieron mejor o donde el tratamiento fue satisfactorio.
16. La mejoría clínica de los pacientes evaluada mediante la BPRS fue significativa disminuyendo de 18.49 a 13.87 puntos (dato con significación estadística). Importante porque constituye una forma objetiva de evaluar los resultados de un tratamiento.
17. Los efectos secundarios fueron evaluados utilizando la escala UKU, y en el caso de los efectos autonómicos se encontró una frecuencia de 3.98 que descendía a 2.37 a los 6 meses de tratamiento. Esto significa que pacientes que ingresaron al tratamiento con clozapina tenían efectos secundarios provenientes del anterior tratamiento y que mejoraron con el cambio de la medicación. Los efectos secundarios de orden neurológico también disminuyeron pero no alcanzan significancia estadística.
18. Otra forma de evaluar la importancia de los efectos secundarios ha consistido en determinar el grado de interferencia de los efectos secundarios sobre su funcionamiento diario, encontrando que en el 95 % de los pacientes no se aprecia interferencia significativa.
19. Las tasas de rehospitalización previas al tratamiento con clozapina eran altas (68%) existiendo pacientes que tenían de una a cuatro hospitalizaciones, cifra que descendió al 33 % con el empleo de CLOZAPINA. Resultado altamente significativo y con repercusiones farmacoeconómicas de importancia.
20. EL PROMEDIO DE HOSPITALIZACIONES PREVIO AL USO DE CLOZAPINA ES DE 3 Y CON EL USO DE CLOZA-

PINA DISMINUYÓ AL 0.7 (dato con significación estadística).

21. El 55 % de los pacientes presentó más de 24 meses sin experimentar recaídas, lo cual es un dato de alta significación farmacoeconómica y significó para el Seguro Social un considerable ahorro económico.

## CONCLUSIONES

La clozapina que se usó en el Hospital E. Rebagliati Martins durante el año de 2004 en los pacientes del programa de antipsicóticos atípicos (*REFRAXOL®*) demostró la eficacia y efectividad que se esperaba del medicamento, hecho reflejado en los parámetros de respuesta clínica principalmente en la reducción de rehospitalizaciones, datos que se repiten en otros estudios clínicos orientados al costo-efectividad (11). Dentro de la valoración de clozapina también se debe considerar su eficacia comparativa con otros neurolépticos de la misma clase pero de mayor costo como la olanzapina debido a que algunos estudios concluyen que Clozapina mejora significativamente las alucinaciones y la valoración total del comportamiento en comparación con otros neurolépticos como olanzapina en condiciones específicas como Enfermedad de Parkinson (20). Adicionalmente la terapia con clozapina demostró superioridad en comparación a la terapia con olanzapina en la prevención de los intentos suicidas en pacientes con esquizofrenia y desórdenes esquizoafectivos con alto riesgo de suicidio. El uso de clozapina en esta población debe conducir a una reducción significativa del comportamiento suicida (21). Comparandola con neurolépticos típicos clozapina muestra varias ventajas terapéuticas como ser más efectiva que los neurolépticos convencionales para reducir los síntomas de pacientes con *esquizofrenia* resistente y no resistente al tratamiento (23).

Se comprobó que el uso de clozapina está asociado a una disminución en la frecuencia de efectos secundarios, aunque la significancia estadística no se estableció con claridad para todos los efectos secundarios (autonómicos y neurológicos). Clozapina está asociada con una más baja propensión a síntomas extrapiramidales que la terapia con antipsicóticos típicos y con ventajas de costo y en el control de ideación suicida frente a otros antipsicóticos atípicos (12).

Los exámenes auxiliares muestran un efecto esperable sobre los parámetros hematológicos y bioquímicos. El uso de clozapina ha sido asociado con el incremento en los niveles de glucosa y colesterol plasmático, aunque en las revisiones consultadas los cambios promedio de los niveles de glucosa y colesterol se mantienen dentro de rangos normales, desarrollando niveles de hiperglicemia un pequeño porcentaje de ellos (15). La incidencia de agranulocitosis fue de aproximadamente 0.8% en el primer año y de 0.91% al año y medio. La mayoría de los casos de agranulocitosis ocurrieron dentro de los tres meses después del inicio del tratamiento con un pico de riesgo en el tercer mes. (17)

Un efecto colateral mayor en el tratamiento con antipsicóticos es la ganancia de peso, este efecto se ha vuelto más aparente con el uso incrementado de nuevos antipsicóticos atípicos. Según la literatura revisada, clozapina puede de manera importante, inducir considerable aumento de peso, inevitablemente el aumento de peso inducido por el medicamento tendrá consecuencias sobre la adherencia al tratamiento y la morbilidad adicional (14). En nuestro estudio se ratifica este aumento de peso el cual se mantiene en un promedio de 5 kilos de ganancia de peso en 6 meses, dato que mantiene significancia estadística.

El factor limitante principal para el uso de clozapina como agente de primera línea en pacientes con esquizofrenia es el riesgo de agranulocitosis. Aunque el mayor riesgo de desarrollar este efecto adverso es durante los 6 meses iniciales de exposición, la agranulocitosis inducida por clozapina continúa después de años de exposición (18).

Una de las consideraciones que se podrían adoptar sería la monitorización de los niveles séricos de clozapina como un parámetro más confiable de valoración de la eficacia terapéutica. Es bien sabido que los niveles plasmáticos de clozapina están sujetos a variaciones extremas entre individuos y que la dosis sólo cuenta con el 30% de la variabilidad de los niveles plasmáticos. Otras variables que lo influyen son género, tabaquismo y edad (16). En algunos estudios se concluye que mientras que los costos de monitorización de los pacientes con esquizofrenia en el período de los primeros 6 meses de tratamiento con clozapina son justificables, la monitorización de ahí en adelante puede no ser costo-efectiva

debida a la muy baja incidencia de agranulocitosis en los períodos más tardíos (22).

Las determinaciones hematológicas y el recuento de glóbulos blancos han sido hasta ahora la herramienta más utilizada para la valoración de leucopenia y agranulocitosis, siendo éste uno de los más graves efectos secundarios; las recomendaciones para este fin son las determinaciones semanales de este parámetro hasta los 6 meses de tratamiento y bisemanales, de ahí en adelante, sin embargo puede no ser posible prevenir la ocurrencia de agranulocitosis. Algunas agranulocitosis inducidas por medicamentos tal como la inducida por clozapina puede ser considerada como una reacción medicamentosa idiosincrática, debido a sus características clínicas y preclínicas (19), pero el propósito de la monitorización hematológica es prevenir las complicaciones y muertes debido a este desorden. El riesgo de agranulocitosis inducida por clozapina se ha reportado como incrementado entre pacientes de ascendencia judía Ashkenazi con el haplotipo JLA-B38, DR4, DQw3 (17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literature. Byerly MJ, De Vane CI, Univ. Florida Coll Med, Gainesville, J. Clin Psychopharmacol 1996; 16: 17-'87.
2. Clozapine despite neutropenia. Wesson ML, Finnegan DM, Clark PI Clatterbridge Hosp. Wirral, UK. Br. J Psychiatry. 1996; 169: 17-18.
3. Tratado de Psiquiatría E. Kaplan, J Sadock Intermédica 1998.
4. A factor analytic study of symptoms in acute schizophrenia. Mellers JDC, Shamp P, Inst. Psychiatry, London, UK. Acta Psychiatr Scand 1996.
5. Four Behavioral syndromes of schizophrenia. Harvey CA, Curson DA, Ment health Res Ins. Australia.
6. SPSS Guía del usuario.
7. Módulo de Métodos Estadísticos Francisco Cumsille Garib. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OPS. México 1990.
8. Develomental Psychopathology . Rutter M Garney N. Handbook of child psychology. New York 1983.
9. Behavioral antecedents of adult schizophrenia. Offord Dr, Cross LA. Arch. Gen Psychiatry 1990 147: 1052-'56.
10. Behavioral precursor of Schizophrenia spectrum. Parnas J, Schulsinger F H et al. Arch Gen Psychiatry 1982: 39: 658-64.
11. Cost-effectiveness of Clozapine Compared With Conventional Antipsychotic Medication for Patients in State Hospitals. Essock, Susan M. PhD; Frisman, Linda K. PhD. Arch of Gen Psych. Vol 57, oct 2000, 987-94.
12. Clozapine: In Prevention of Suicide in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Wagstaff, Antona J; Perry, Caroline M. CNS Drugs. 17(4):273-280, 2003.
13. Clozapine in Parkinson's disease psychosis: 5-year follow-up review. Klein C, Gordon J, Pollak L, Rabey JM. Clin Neuropharmacol 2003 Jan-Feb;26(1):8-11.
14. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain. Gavin P Reynolds PhD. ZhiJun Zhang MD. Am J Psychiatry 2003; 160: 677-679.
15. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with squizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Jean-Pierre Lindenmeyer, M.D. 2003; 160: 290-296.
16. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five year prospective study. Ines Gaertner, MD, Hans Jorg Gaaertner, MD. J Clin Psychopahrmacol 2001; 21: 305-310.
17. Clozapine-Induced Agranulocytosis -- Incidence And Risk Factors In The United States. Alvir, Jose Ma. J.; Lieberman, Jeffrey A. N Engl J Med 1993;329:162-7.
18. Sudden late onset of clozapine-induced agranulocytosis. Patel NC, Dorson PG, Bettinger TL. Ann Pharmacother 2002 Jun;36(6):1012-5.
19. Clozapine-induced agranulocytosis and hereditary polymorphisms of clozapine metabolizing enzymes: no association with myeloperoxidase and cytochrome P4502D6.

- Dettling M, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, Roots . Pharmacopsychiatry 2000 Nov;33(6):218-20.
20. Olanzapine and clozapine: Comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. C. G. Goetz MD L. M. Blasucci RN, S. Leurgans PhD, E. J. Pappert MD. Neurology. Volume 55 • Number 6 • September 26, 2000.
21. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul;60(7):735.
22. Cost-effectiveness of Clozapine Monitoring After the First 6 Months. Zhang, Mingliang PhD; Owen, Richard R. MD. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:954-958.
23. Evidence of Clozapine's Effectiveness in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Wahlbeck, Kristian MD, PhD; Cheine, Maxim MD. Am J Psychiatry 1999; 156:990-999.