

ESTUDIO COMPARATIVO DE ANTIPSICOTICOS TIPICOS Y ATIPICOS EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS Y ESQUIZOAFECTIVOS EN CONTROL EN HOSPITAL NACIONAL PSIQUIATRICO.

Dr. Manuel Alberto Valencia Cuéllar, Dr. Wilson Stanley Avendaño Martell

RESUMEN

El tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos tiene como base el uso de antipsicóticos. La evidencia acumulada sobre la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos, aun no es concluyente y por su costo algunos autores reservan su uso como alternativa a los clásicos.

El objetivo de esta investigación es realizar un análisis de la relación costo-beneficio, entre los antipsicóticos atípicos con los típicos.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio de tipo analítico observacional de cohortes históricas: de pacientes que han recibido de manera estable en los últimos dos años tratamiento con antipsicóticos atípicos comparándolo con un grupo similar de pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos típicos.

Resultados. Se incluyeron 22 pacientes: 11 controlados con antipsicóticos atípicos y 11 con típicos. Encontramos diferencias significativas a favor de los antipsicóticos atípicos en la escala de funcionamiento personal y social: 74 pts. vs 67 pts. ($p= 0.007$), y en la escala de síntomas positivos: 19 pts. vs 21 pts. ($p=0.016$); no existió diferencia significativa en cuanto a la sintomatología negativa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron el parkinsonismo para el tratamiento con típicos y el aumento de peso para los atípicos; El costo promedio del tratamiento con antipsicóticos atípicos fue de \$2374,08 dólares versus \$840,26 dólares para los típicos, con una diferencia de medias de 1533.82 (IC 95% 688.07 – 2379.57) y $p= 0.001$.

Conclusión: a pesar del error beta introducido por el tamaño muestral pequeño, pudimos ver la superioridad de los antipsicóticos atípicos en aspectos como funcionalidad en el paciente, así como el costo elevado de su tratamiento.

Palabras claves: antipsicóticos atípicos, esquizofrenia, costos.

ABSTRACT.

Antipsychotics are the basis in the management of schizophrenia and other psychotic disorders. Summary of evidence about efficacy and safety of atypic antipsychotics, and it is still not conclusive and because of its cost, some authors limit its use as alternative to classic antipsychotics.

The aim of this research is to perform a cost-benefit analysis of the use of classic against atypics antipsychotics.

Materials and methods. An analytical observational historical cohort study was used of patients using as stable medication in the last two years atypical antipsychotics compared to a similar group of patients using classic antipsychotics.

Results. 22 patients were included in the study: 11 in the classic antipsychotic cohort and 11 in the atypical antipsychotic cohort. We found significant difference in favor to the atypical antipsychotic in personal and social functional scale: 74 patients versus 67 patients ($p= 0.007$), and in the scale of positive symptoms: 19 patients. versus 21 patients. ($p=0.016$); there was no difference for negative symptoms. More frequent secondary effects were parkinsonism with classic antipsychotics and weight gain for the atypical. Mean cost of atypical antipsychotic was \$2374,08 dollars versus \$840,26 dollars for the classic, with a mean difference of 1533.82 (CI 95% 688.07 – 2379.57) and $p= 0.001$.

Conclusion: in spite of Beta error introduced by the small sample size, we could detect superiority of atypical antipsychotics in patient functionality and high cost.

Key words: schizophrenia, classic antipsychotics, atypical antipsychotics, cost.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia junto al trastorno esquizoafectivo, conforman un grupo de enfermedades complejas y heterogéneas de etiología poco esclarecida. Su evolución es generalmente crónica, cursando con episodios caracterizados por alteraciones graves del pensamiento, la percepción y el lenguaje, afectando la relación social, la afectividad y la volición de los enfermos. En la mayoría de los pacientes suele aparecer en torno a los últimos años de la adolescencia, pero puede surgir en cualquier etapa de la vida, con una prevalencia aproximada del 1% ^{1, 2, 3, 4, 5}. La evolución de la enfermedad es muy variable, en la mayoría de los pacientes se consigue su estabilización durante los primeros 5 años; adicionalmente, en un 25% de los pacientes se consiguen buenos resultados, especialmente cuando el tratamiento se inicia de forma precoz e intensiva ³.

Los enfermos con esquizofrenia presentan síntomas positivos, como: desorganización conceptual, ideas delirantes, alucinaciones, etc.; junto a

síntomas negativos, como: deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, déficit de la atención y de la concentración, así como una disminución vocacional y de la sociabilidad ^{1,3, 6}. Los síntomas negativos predominan en un tercio de los pacientes esquizofrénicos, y se asocian con peor pronóstico a largo plazo, así como a una mayor resistencia al tratamiento farmacológico ¹.

En nuestros días, el tratamiento farmacológico con medicamentos anti psicóticos constituye la base del tratamiento de la esquizofrenia ^{3,5}. Dentro de estos agentes se incluye tanto a los neurolepticos clásicos o anti psicóticos típicos, tales como haloperidol o clorpromazina, y a los conocidos como antipsicóticos atípicos, entre los que se encuentran: clozapina, olanzapina risperidona, quetiapina y amisulprida ⁴.

Los antipsicóticos convencionales son antagonistas dopaminérgicos, que actúan –principalmente- mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el cerebro ^{3,5,7}.

Los ensayos clínicos realizados para

mostrar eficacia muestran una mejoría limitada al 30% de los pacientes, no observándose respuesta al tratamiento hasta en el 7% de los tratados con agentes convencionales ⁴. Su menor eficacia se da más sobre los síntomas negativos que sobre los positivos, siendo los síntomas negativos responsables de gran parte de la morbilidad asociada a la esquizofrenia ^{3,4}.

Los eventos adversos que presentan son extrapiramidales (discinesia tardia con frecuencia irreversible), parkinsonismo, y acatisia de difícil control, anticolinérgicos, disfunción cognitiva, ⁵y el síndrome neuroléptico maligno, en el 1-2% de los pacientes tratados, entre los más importantes. Además se asocian a un bajo cumplimiento del tratamiento ⁴.

En la tabla 1 se presentan los efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados al tratamiento con los antipsicóticos convencionales.

Se considera que los pacientes que están adecuadamente controlados con un antipsicótico convencional, sin manifestar efectos adversos inaceptables no deberían cambiar a uno atípico.

De potencia alta (a):

Haloperidol **Insomnio/agitación, parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas*.**

Flufenazina **Parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas*, taquicardia, galactorrea.**

De potencia media (b):

Trifluoperazina **Parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas, hipotensión ortostática, galactorrea.**

Perfenazina: **Somnolencia/agitación, parkinsonismo*, acatisia*, reacciones distónicas, taquicardia, galactorrea.**

De potencia baja (c):

Clorpromazina **Somnolencia/sedación, parkinsonismo*, hipotensión ortostática*, taquicardia, ECG anormal#, efectos**

anticolinérgicos, galactorrea*, aumento de peso*, fotosensibilidad*, rash, pigmentación*.

Tioridazina **Somnolencia/sedación, hipotensión ortostática*, taquicardia*, ECG anormal#, arritmia cardíaca*, efectos**

anticolinérgicos, disfunción sexual*, galactorrea*, aumento de peso*, fotosensibilidad*, rash, retinopatía

pigmentaria.

* afectan a más del 30% de los pacientes.

Usualmente sin afectación cardíaca.

(a) A menudo utilizados en dosis demasiado elevadas

(b) Bien tolerados por la mayoría de los pacientes

(c) Los efectos extrapiramidales usualmente no son prominentes; si bien, pueden causar síntomas anticolinérgicos (delirios) en personas de edad avanzada

Tabla 1. Efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados al tratamiento con antipsicóticos convencionales ³

No se recomienda la administración concurrente de un antipsicótico

convencional y uno atípico⁶, excepto durante el corto periodo en que se sustituye un tipo por otro donde (para evitar la aparición de psicosis de rebote) se suele ir disminuyendo la dosis del convencional a la vez que se incrementa la del atípico³.

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

Reciben esta denominación porque presentan una relativa baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D2^{3,7} y una importante ocupación de los receptores 5HT2 de la corteza prefrontal, especialmente. Esta forma de actuación se correlaciona con su eficacia sobre los síntomas negativos y la mejora del área cognitiva⁸; constituyendo el aspecto farmacológica diferencial más notable de los nuevos antipsicóticos⁹. Por otra parte, están dotados de diversos grados de afinidad por los receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos^{4,10}.

Se consideran que tienen tanta eficacia como los convencionales⁶, en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia aunque en los más graves como en el caso de agitación pronunciada, no se manifiesta tan

rápidamente. En casos de resistencia al tratamiento con típicos, los agentes atípicos –sobre todo, con clozapina, y en menor grado con risperidona y olanzapina– se muestran más eficaces; y parecen mejorar tanto los síntomas negativos como los positivos, pudiendo aliviar parcialmente los déficits neurocognitivos que suelen presentarse en los pacientes con esquizofrenia^{3,11}.

No obstante, la principal ventaja de los atípicos frente a los antipsicóticos convencionales radica en su mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales, acatisia y distonias especialmente– y discinesia tardía^{3, 4, 8, 9, 12, 13, 14, 15}. Adicionalmente, los anti psicóticos atípicos, no tienden a inducir efectos adversos hormonales, como: galactorrea, cambios menstruales, impotencia, y anorgasmia, ya que parecen no interferir la inhibición de dopamina y la liberación de prolactina en el hipotálamo^{3,12}. Los efectos adversos de los atípicos son convulsiones, y aumento de peso que favorece el incumplimiento del tratamiento³, y otros susceptibles de

tratamiento o evitables como: sedación, hipotensión, riesgo de hiperglucemia especialmente, con clozapina y olanzapina. La incidencia de efectos adversos de los distintos antipsicóticos atípicos podría ser diferente, pero la insuficiencia de ensayos clínicos comparativos entre ellos, impide llegar a conclusiones definitivas al respecto ¹⁴.

Un metaanálisis que incluyó 52 ensayos clínicos con un total de 12.649 pacientes, en los que se valoraba la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y sertindol) frente a antipsicóticos clásicos (haloperidol o clorpromazina) mostro que, los antipsicóticos atípicos cuando se comparaban frente a dosis de haloperidol menores o iguales a 12 mg, no presentaban ventajas en términos de eficacia o tolerabilidad global (la diferencia de riesgo agrupada fue -0.1% (-4.6% a 4.4%) con el modelos de efectos aleatorio); si bien, causarían menos efectos extrapiramidales, (risperidona (4 – 16 mg/día) sobre haloperidol para distonia P=0.0004, y discinesia (P= 0.0499)).¹⁶.

Al momento se mantiene la discrepancia de criterios, de manera que existen autores que proponen los antipsicóticos atípicos de primera elección ^{6,7,15,16,17}, para otros deberían reservarse como alternativa a los convencionales ^{4,9,18}, o no se posicionan tan claramente ^{3,8}.

COSTOS.

Los antipsicóticos atípicos son considerablemente más caros que los convencionales, pero se ha sugerido que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos reduciría los gastos de hospitalización ^{4,19}, si bien la evidencia disponible no parece suficiente ⁴.

La evaluación de la eficacia de los antipsicóticos se ve dificultada al depender en gran parte de medidas subjetivas de eficacia y de su valoración por parte del paciente y del observador ⁴. Se dispone de diferentes escalas de medida:

Escala de Síntomas Negativos y Positivos (PANSS), Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS), Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI); si bien, aún no existe consenso sobre lo que

constituye respuesta clínica considerándose –con frecuencia– como tal la reducción del 20-30% en el índice de la escala utilizada ^{4,6,7,19}.

En nuestro país y en el Hospital Nacional Psiquiátrico no se ha hecho evaluaciones que aborden costos y beneficios de ambos grupos de fármacos, por lo que se decidió realizar un estudio con el objetivo de hacer este análisis de la relación costo-beneficio, entre el uso de antipsicóticos típicos versus atípicos, y el costo real del uso de cada uno de ellos.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE DISEÑO: se realizó un estudio analítico observacional de cohortes histórico en pacientes esquizofrénicos y con trastorno esquizoafectivos que estuvieran en los programas de antipsicóticos atípicos y típicos en el año 2010 y 2011 en el Hospital Nacional Psiquiátrico..

Población de estudio:

Cohorte antipsicóticos atípicos: pacientes pertenecientes a los programas de antipsicóticos atípicos de risperidona y olanzapina.

Cohorte antipsicóticos típicos: pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicos haloperidol y clorpromazina.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de sus subtipos y de trastorno esquizoafectivo.
- Pacientes quienes hayan llevado un tratamiento continuo de al menos dos años con antipsicóticos.
- Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 60 años de edad.
- Que acepten de forma voluntaria participar en el estudio

Criterios de exclusión.

- Pacientes quienes posean un diagnóstico dual por consumo de sustancias
- Pacientes en tratamiento con medicación psicofarmacológica aparte de los anti psicóticos, que no esté indicada para el tratamiento de efectos secundarios producidos por los anti psicóticos.

- Pacientes quienes en los cuales no haya sido posible aplicar los instrumentos de la investigación.

Método de muestreo: no se realizó un muestreo para los pacientes con anti psicóticos atípicos en este estudio ya que su número es limitado en el Hospital Nacional Psiquiátrico y por lo tanto se planificó que entraran el 100% de los pacientes. Este total de pacientes con anti psicóticos atípicos se aparearon con pacientes con iguales diagnósticos pero que estaban siendo controlados con anti psicóticos típicos en relación 1 a 1. Por lo que para la cohorte de anti psicóticos típicos si se realizó muestreo, no probabilístico, de casos consecutivos hasta completar el número de pacientes necesarios para mantener la relación 1 a 1 previamente establecida.

Método de recogida de datos

La técnica de obtención de información:

Los pacientes con anti psicóticos atípicos fueron identificados a través de la base de datos de los pacientes controlados con dicho medicamento que se encuentra en la farmacia del Hospital

Psiquiátrico e igual se hizo con los pacientes con antipsicóticos típicos. Luego los pacientes fueron contactados a través de trabajo social, y se les solicitaba consentimiento informado para participar. Una vez aceptaron voluntariamente participar se procedía a: Fuente de información primaria: entrevista al paciente y familiares.

Fuente de información secundaria: revisión de expedientes clínicos para obtener las variables de reingresos, recaídas, y consultas con sus respectivas valoraciones por el psiquiatra tratante.

Herramientas para obtención de información de la valoración de resultado:

Escala de funcionamiento personal y social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable e inestable (PSP), la escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANNS), para los datos de ingreso hospitalario, atención en unidad de emergencia y costos de los medicamentos durante el periodo de investigación se obtuvieron los datos provenientes de la oficina de planificación del Hospital Nacional Psiquiátrico.

Variables. Las variables utilizadas fueron: tipo de antipsicótico, sexo, edad, escala de funcionamiento personal y social, escala de síntomas positivos, escala de síntomas negativos, efectos adversos, costos directos e indirectos, número de ingresos hospitalarios y días de estancia hospitalaria.

Procesamiento de los datos: Los datos fueron vaciados del formulario de recolección de datos y pasados a una base digital en Microsoft Office Excel 2007, IBM la cual pudo ser adaptada al procesamiento por el software SPSS Stat versión 14.

Análisis de información

El presente estudio se trabaja con error alfa del 95%, por lo que nuestro nivel de significancia estadística será de 0.05. Aunque nuestro error beta estuvo sometido al número de pacientes disponibles con criterios de inclusión que aceptaran participar en el estudio. Se realizó una prueba de comprobación de hipótesis de comparación de medias (Prueba t) de los puntajes de las escalas: Escala de funcionamiento personal y social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable e inestable (PSP),

la escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANNS). Para costos, también se usó comprobación de medias por prueba t.

El estudio fue evaluado éticamente previo su desarrollo por el comité de ética de investigación del Hospital Psiquiátrico y tuvo su aprobación.

RESULTADOS.

Se identificaron 24 pacientes con risperidona, y 26 pacientes con olanzapina, de los cuales 11 de cada uno aceptaron participar en el estudio, haciendo una cohorte de 22 pacientes para los anti psicóticos atípicos. Haciendo que la cohorte con anti psicóticos típicos fuera también de 22 pacientes por su apareo de 1 a 1.

Características socio-demográficas

Los pacientes en ambos grupos fueron similares en la distribución de género, no así con la edad que se observó que en el grupo de los atípicos la edad media era menor estadísticamente significativa que en los típicos. Ver tabla 2.

| Características del paciente | Atípicos | Típicos | P |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|-------|
| Sexo: | | | |
| - Masculinos | 12 | 10 | 0.763 |
| - Femeninos | 10 | 12 | |
| Edad (media) | 31.64 (DS+/-5.7) | 35.36 (DS +/-6.45) | 0.049 |

Tabla 2. Características socio-demográficas de ambos grupos de pacientes.

Evaluación de la eficacia.

- En la funcionabilidad personal y social alcanzada por los pacientes se observó que para el grupo de los antipsicóticos atípicos se obtuvo una media de 74 puntos (DE+/- 10.07 pts.), en comparación a los 67 puntos (DE+/- 7,9 pts.) alcanzada por los antipsicóticos típicos, dando en la prueba de comprobación de hipótesis un nivel de significancia estadística de $p= 0.007$, con una diferencia media de 7.72 (IC 95% 2.22- 13.23).
- En cuanto al efecto del tratamiento farmacológico sobre los síntomas positivos de los trastornos esquizofrénicos y esquizoafectivos se obtuvo para los antipsicóticos atípicos una media de 19 puntos (DE+/-2.67 pts.) y, para los

antipsicóticos típicos una media de 21 puntos (DE+/- 3.40 pts.); dándonos una diferencia de media de -2.31 (IC 95% -4.18 a -0.45), con un nivel de significancia estadística de $P= 0.016$.

- Con respecto a los síntomas negativos para los antipsicóticos atípicos se obtuvo una media de 19 puntos (DE+/- 4.30 pts.) y para los antipsicóticos típicos resultó una media de 20 puntos (DE+/- 2.87 pts.); obteniendo una diferencia de media de -0.86 (IC 95% -3.10 a 1.37), con un nivel de significancia estadística de $p= 0.439$.
- Efectos secundarios: para el grupo de pacientes en antipsicóticos atípicos, se encontró que presentaron un total de 12 eventos adversos, siendo el aumento de peso el que constituyó el 41.66% de ellos. Para el grupo antipsicóticos típicos, se encontró un total de 11 eventos, siendo el 90.90% de ellos, Parkinsonismo. Ver gráfico 1.

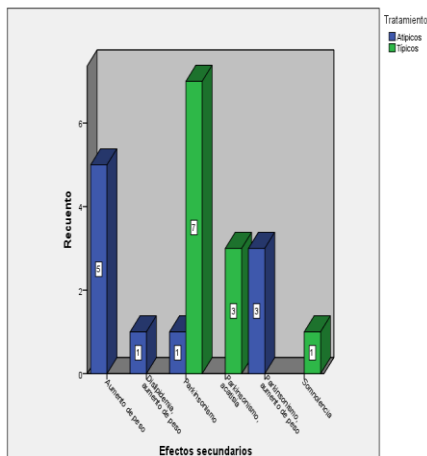


Grafico N°1. Distribución de los Efectos secundarios producidos por el tratamiento con antipsicóticos típicos y atípicos.

Costos

a. Costos directos:

- El costo promedio de medicamento antipsicótico atípicos fue de \$4070.95 con una desviación estándar de +/-9892.72, mientras que en los típicos fue de \$106.87 con una desviación estándar de +/-31.32; dando una diferencia media de 3964.08, con IC 95% (-422.12 – 8350.28).

Costos indirectos:

- En cuanto a costos indirectos encontramos que para los atípicos una media de \$263.33 (DE+/-529.87) y para típicos \$733.36 (DE+/-1191.15) con una diferencia media de -470.3 (IC 95% -1038.5 – 98.44) P= 0.102.

Costos Globales (Directos + indirectos)

- El costo promedio del tratamiento con antipsicóticos atípicos fue de \$2374,08 dólares (DE+/- \$1546,48) versus \$840,26 dólares (DE+/- \$1207,84) para los típicos, con una diferencia de medias de 1533.82 (IC 95% 688.07 – 2379.57) con una P= 0.001; en los 2 años del estudio el costo máximo para un paciente en tratamiento con antipsicóticos atípicos fue de \$5792,10 dólares y el mínimo fue de \$552.60 dólares en comparación con el máximo de \$3978,40 dólares y el mínimo de \$59,80 dólares de costo para pacientes manejados con antipsicóticos típicos; el costo promedio de cada fármaco del estudio se resume en el grafico N° 1, el costo del tratamiento incluye el valor del medicamento despachado en los 2 años de seguimiento así como el costo de la atención en la unidad de emergencia y los días de estancia intrahospitalaria si el paciente estuvo ingresado durante el periodo de seguimiento. En general

de la muestra de 44 pacientes el costo de tratamiento en los 2 años de estudio fue de \$1608,51 dólares (DE+/- 1574,23 dólares).

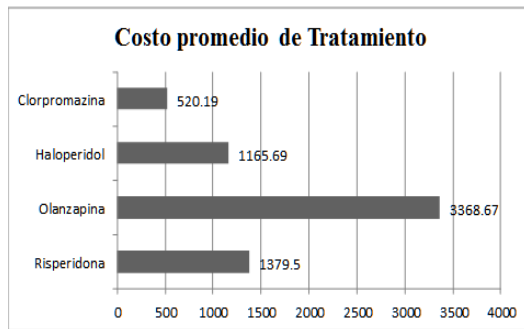


Grafico N°2: Costo promedio de tratamiento para cada medicamento en dos años de seguimiento.

- Con respecto a los ingresos hospitalarios se obtuvo, para los antipsicóticos atípicos; una media de días de ingreso hospitalario de 4,27 días (DE+/- 11,16 días) con una estancia máxima de 47 días y mínima de 0 días, observando que 18 pacientes no tuvieron ningún ingreso y solo hubo 4 pacientes con un ingreso; para los antipsicóticos típicos una media de 14,55 días de ingreso hospitalario (DE+/- 25,54 días) con una estancia máxima de 82 días y mínima de 0 días, 15

pacientes no tuvieron ni un ingreso 4 tuvieron 1, 2 tuvieron 2, y 1 tuvo 3 ingresos. Los ingresos hospitalarios incluyendo días de estancia hospitalaria y promedio de días de estancia para cada uno de los fármacos del estudio se resumen en la tabla N°3.

| Medicamento | Número de ingresos hospitalarios | Días de ingreso hospitalario | Promedio de días de ingreso hospitalario |
|---------------|----------------------------------|------------------------------|--|
| Risperidona | 3 | 72 (17.4%) | 24 |
| Olanzapina | 1 | 22 (5.3%) | 22 |
| Haloperidol | 7 | 228 (55.1%) | 32.5 |
| Clorpromazina | 4 | 92 (22.2%) | 23 |
| Total | 15 | 414 (100%) | 27.6 |

Tabla N°3. Ingresos hospitalarios en una muestra de 44 pacientes manejados con risperidona, olanzapina, haloperidol y clorpromazina en un seguimiento por 2 años.

Resultados con una dosis mayor de 12 mg de haloperidol:

- Comparando ambos grupos de antipsicóticos tomando como corte una dosis de 12 mg de haloperidol o su equivalente para los otros 3 fármacos restantes, en todos los aspectos antes descritos; obteniendo una media para atípicos de 61.50 puntos en la escala de funcionabilidad personal y social y para los típicos una media de 62.25 puntos con una diferencia de medias. -0.750 (IC 95% -61.59 hasta 60.09), $p= 0.957$
- Para la PANNS de síntomas positivos para más de 12 mg de haloperidol: evidenciamos una media para antipsicóticos atípicos de 22 y una media para antipsicóticos típicos de 23.25 con una diferencia de medias: -1.250 (IC 95% -11.46 a 8.96), $p= 0.75$
- En la PANNS de síntomas negativos para más de 12 mg de haloperidol: encontramos una media para atípicos: 21 puntos y

para los típicos de 20 puntos con una diferencia de medias: 1.0 (IC 95% -13.26 a 15.25) $p= 0.816$

- Costos directos para más de 12 mg de haloperidol: en los antipsicóticos atípicos una media de \$1657.80 dólares y en los típicos una media de \$160.77 dólares, con una diferencia de medias: 1497.03 (IC 95% 1457.63 a 1536.41) $p= 0.000$
- Costos indirectos para más de 12 mg de haloperidol: media para antipsicóticos atípicos: \$629.10 dólares y una media para antipsicóticos típicos: \$1434.15 dólares, con una diferencia de medias: -805.05 (IC 95% 3569.75 a 1959.65) $p= 0.427$
- Costos a dos años para más de 12 mg de haloperidol: media antipsicóticos atípicos: \$2286.94 dólares y media antipsicóticos típicos: \$1594.90 dólares con una diferencia de medias: 692.03 (IC 95% -2108.13 a 3492.20), $p= 0.494$

DISCUSIÓN

El objetivo general del estudio de comparar eficacia/seguridad versus costo, no se pudo alcanzar totalmente ya que existió la limitante con el tamaño de la muestra, debido a que son pocos los pacientes que pertenecen a los programas con antipsicóticos atípicos en el Hospital Psiquiátrico. Además de su escaso número, también tuvo una alta tasa de negación de participación en el mismo por parte de los pacientes más aunado los que fueron también excluidos por no poseer los criterios de inclusión; del total de pacientes que podrían haber participado del estudio un poco más del 50% rechazó participar, derivó en una muestra demasiado pequeña que introdujo un error Beta en el estudio disminuyendo la capacidad de detectar diferencias; además se debe tener en cuenta otros sesgos que se introducen en el estudio debido al diseño “observacional” tales como la selección de quienes están dentro de los protocolos de antipsicóticos atípicos, los cuales han ingresado por diferentes causas.

En la muestra del estudio no se observaron diferencias en cuanto al

género de los pacientes, sin embargo en cuanto a la edad si se evidenció una población más joven para el grupo de antipsicóticos atípicos, lo que provoca que en este último aspecto ambos grupos no sean comparables; se decidió no hacer análisis de sub-grupos de edades debido al bajo número de pacientes dentro de la muestra.

En la funcionabilidad si existió una diferencia entre ambos grupos de antipsicóticos con la evaluación de la escala de funcionamiento personal y social (PSP), aunque los promedios de ambos estuvieron dentro de rangos funcionales; los antipsicóticos atípicos obtuvieron un promedio de 74 puntos lo que se traduce en únicamente dificultades leves de funcionamiento en las áreas evaluadas en dicha escala; en cuanto a los psicóticos típicos el promedio obtenido fue de 67 puntos cayendo dentro del rango de los 70 a los 61 puntos, lo cual los ubica con dificultades manifiestas, pero no marcadas en una o más áreas en las que se incluyen: el autocuidado, las relaciones personales y sociales y las actividades sociales habituales,

incluidos el trabajo y el estudio; y únicamente dificultades leves en cuanto a comportamientos perturbadores y agresivos, el hecho de que estas dificultades sean manifiestas denotan que son perceptibles por cualquiera aunque no interfieren sustancialmente con la capacidad de la persona para realizar sus actividades en dicha área, en cuanto que las últimas mencionadas como solamente leves indica que dichas dificultades son conocidas únicamente por personas muy cercanas al paciente. Aunque en sus valores numéricos no se observen amplias diferencias en los promedios obtenidos para la escala de funcionamiento personal y social (PSP) entre los grupos de antipsicóticos típicos y atípicos y que se encuentren en rangos contiguos; es importante mencionar que dentro de la aplicación práctica de la escala el ajuste dentro del intervalo de 10 puntos toma en cuenta 10 aspectos específicos como los cuidados de la salud física y psicológica, relaciones íntimas y sexuales, uso de transporte y teléfono, estrategias de afrontamiento en situaciones de crisis, cuidados de niños, entre otras actividades básicas de la vida

diaria, lo que se traduce en importantes implicaciones dentro del funcionamiento social y personal diario del paciente, dando como resultado una diferencia sensiblemente perceptible por los miembros del hogar que conviven con los pacientes y por el paciente mismo.

En los puntajes de las escalas de los síntomas positivos nuevamente se evidenció una diferencia a favor del grupo de antipsicóticos atípicos, lo que se puede valorar clínicamente como una mejor respuesta a la sintomatología aguda o activa, que traduce esta escala. En la escala de síntomas negativos no se pudo comprobar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con la sintomatología deficitaria o residual de estos cuadros y que es evaluada por dicha escala, lo antes expuesto varía parcialmente con los estudios revisados en los cuales se evidenció similar respuesta con ambos grupos de medicamentos, sin decantarse por un grupo en específico.

Los efectos secundarios producidos por el tratamiento de ambos grupos en el

grupo de estudio fueron similares a los reportados en la literatura para ambos medicamentos, el parkinsonismo lidero como el efecto secundario más frecuente de manera global, exceptuando la olanzapina; los otros 3 fármacos presentaron pacientes con dicho efecto secundario, siendo el haloperidol el que más lo presentaba; el aumento de peso únicamente se presentó en el grupo de los antipsicóticos atípicos y su relevancia radica en la cronicidad del efecto secundario y las consecuencias negativas que conlleva su apareamiento en su esperanza y calidad de vida del síndrome metabólico. La acatisia fue reportada en tres casos manejados con haloperidol lo cual es congruente con datos observados en otros estudios.

Con respecto a los costos directos del tratamiento, existe una gran diferencia con el promedio obtenido por el grupo de antipsicóticos atípicos, ya que el precio del medicamento para este grupo es sumamente superior al costo de antipsicóticos típicos, incluso el costo del tratamiento para los once pacientes manejados con olanzapina representa más de la mitad del costo total de los 44

pacientes en 2 años de tratamiento; la diferencia entre el costo promedio acumulado de tratamiento entre haloperidol y risperidona apenas supero los doscientos dólares, en general y tomando en cuenta la diferencia de costos que existe únicamente en el tratamiento farmacológico de cada uno la aproximación de dos fármacos de grupos diferentes en su valor de tratamiento traduce un costo extra significativo en otros aspectos como la consulta de emergencia, medicación prescrita para efectos secundarios producidos por los antipsicóticos típicos e ingresos hospitalarios, se debería considerar el cambio de tratamiento en estos pacientes ya que su manejo con antipsicóticos atípicos podría devenir en una disminución del costo total de tratamiento a largo plazo. Todo lo anterior puede englobar muchos de los resultados obtenidos en otros estudios que marcaban una diferencia entre ambos grupos precisamente en aspectos contextuales alrededor del fármaco eje del tratamiento de la enfermedad.

El haloperidol representa más de la mitad de los días de ingreso hospitalario

de los 44 pacientes del estudio, lo que confirma su lugar como el fármaco con un perfil “menos beneficioso”, si se considera los hallazgos mencionados en cuanto a los costos en este aspecto y efectos secundarios; la menor cantidad de ingresos y días de estancia hospitalaria con el tratamiento con antipsicóticos atípicos compensa en cierta medida su costo, sin embargo aún persiste una amplia brecha económica entre ambos grupos de medicamentos lo que dificulta la administración de estos como medicamentos de primera elección

Al final se obtuvieron nuevos resultados de la comparación de ambos grupos de antipsicóticos tomando como base la utilización de una dosis mayor de 12 mg de haloperidol o su equivalente para los restantes 3 fármacos; esta comparación se efectuó teniendo de base el antecedente de un metaanálisis previo en el cual se concluía que en pacientes con dosis menores de 12 mg de haloperidol no se observaban superioridad del grupo de antipsicóticos atípicos en comparación con los antipsicóticos típicos, y con una dosis

superior a 12 mg de haloperidol si se evidenciaba un beneficio para los pacientes. En nuestra muestra las diferencias observadas fueron mínimas, con superioridad en funcionabilidad y sintomatología negativa para los antipsicóticos típicos y sintomatología positiva para los antipsicóticos atípicos, en el aspecto de costo se mantuvo la relación antes expuesta; en general los resultados expuestos se mantuvieron constantes aun tomando en cuenta dicho margen de dosis.

Por los resultados obtenidos la principal recomendación que se deriva de ellos, es que estemos pendientes de evidencia científica fuerte que permita concluir sobre la superioridad de unos sobre los otros, y en nuestro medio la formulación de una herramienta o un sistema de identificación para aquellos pacientes que a pesar de ser manejados con antipsicóticos típicos, que en cuyo caso uno de los beneficios debería ser su bajo costo, presentan un aumento considerable en el costo del tratamiento global de su patología, con lo anterior se debiera valorar su cambio de tratamiento hacia otros fármacos

incluyendo al grupo de los antipsicóticos atípicos ya que su costo casi equivalente justificaría dicho cambio, esta recomendación valdría también para otros aspectos como es el caso de la funcionabilidad o la presencia de síntomas positivos o negativos ya que la valoración periódica de estas áreas darían una luz sobre el momento prudente para realizar cambio en la medicación psiquiátrica y no solo cuando estos sean verdaderamente catastróficos o se presenten reacciones adversas a alguno de los tipos.

Especial mención en el caso de los efectos adversos en el área metabólica de los pacientes bajo tratamiento de antipsicóticos atípicos, que aunque no llamen la atención como los producidos por antipsicóticos típicos, tienen un valor significativo como se mencionó anteriormente y valdría igualmente como justificante para valorar un cambio en la medicación antipsicótica a pesar de obtener buenos resultados en otros aspectos.

Es importante señalar que la muestra de pacientes seleccionados para el estudio

es bastante depurada ya que únicamente se eligieron pacientes en tratamiento con uno de los cuatro antipsicóticos y biperideno como medicación indicada para los efectos secundarios producidos por el tratamiento, sin embargo en la práctica diaria muchos de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de sus formas así como trastorno esquizoafectivo se mantienen en control de cierta sintomatología gracias al manejo con otros tipos de fármacos (moduladores del afecto, ansiolíticos, etc.) lo que modificaría tanto el costo del tratamiento como los puntajes en las escalas administradas.

A futuro idealmente debería realizarse un estudio con metodología diferente, un ensayo clínico con tamaño de muestra considerable, en el que fuera posible realizar una comparación en la respuesta terapéutica con ambos grupos de antipsicóticos al iniciar tratamiento en pacientes que debutan con un cuadro psicótico, ya que los pacientes dentro del estudio diferían en el tiempo de inicio de la sintomatología o el diagnóstico de la enfermedad y la mayoría de ellos, en especial aquellos

con manejados con antipsicóticos atípicos; ya habían utilizado diferentes fármacos antes de iniciar su tratamiento actual con el que fueron analizados.

Al momento del estudio los pacientes pertenecientes a los programas de antipsicóticos atípicos como risperidona y olanzapina formaban parte de dichos programas por diversas causas pero en su gran mayoría debido a la falta de tolerancia a los efectos secundarios producidos por los antipsicóticos típicos y en otros casos se debía a falta de respuesta farmacológica con dicho grupo de medicamentos; lo anterior igualmente concuerda con lo expuestos por distintos autores que consideran manejar inicialmente con medicamentos antipsicóticos típicos y reservar a los atípicos cuando la respuesta con los anteriores no ha sido satisfactoria o cuando los pacientes no toleran los efectos adversos producidos por estos; además aunque ya se mencionó el aspecto de costos de ambos fármacos vale recalcar que debido a este aspecto debe brindársele suma importancia en países como el nuestro en el cual debe valorarse la situación económica para el

tratamiento de los pacientes en el sistema nacional de salud el cual es público.

REFERENCIAS.

¹ Reus VJ. Trastornos mentales. En: Fauci AS et al, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid:

McGrawHill/Interamericana, 1998. p. 2975-92

² Crismon ML et al. Schizophrenia. In: Di Piro JT et al, editors. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. p. 1367-94.

³ Kennedy A et al. Atypical antipsychotics for schizophrenia: Their collective role and comparative profiles. *Formulary* 2001; 36: 500-17

⁴ The “atypical” antipsychotics: clozapine, risperidone, sertindole and olanzapine. *MeRec Bull* 1997; 8: 25-8

⁵ National Prescribing Centre – National Health Service. New developments in antipsychotic drug therapy. *UKMi (Therapeutic Overview)* 2001; (May): 1-12

⁶ National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Technology Appraisal Guidance* No. 43. 2002.

⁷ Worrel JA et al. Atypical antipsychotic agents: a critical review (0.25 CEU). *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57(3): 238-58.

⁸ Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 10): 5-14

⁹ Remington G et al. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using pet. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 10): 15-19.

¹⁰ Burns MJ. The pharmacological and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Clin Toxicol* 2001; 39(1): 1-14.

¹¹ Velligan DI et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(S23): 25-8.

¹² Barnes TR et al. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999; 174(38S): 34-43.

¹³ Markowitz JS et al. Atypical antipsychotics.

Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 73-85.

¹⁴ Perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos. *Butll Groc* 2002; 15(1): 1-4.

¹⁵ Curran MP et al. Amisulprida. A review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61(14): 2124-50.

¹⁶ Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273): 1371-6.

¹⁷ Markowitz JS et al. Atypical antipsychotics: Part II. Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 210-7.

¹⁸ . Prior C et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 924-5

¹⁹ Geddes J et al. Author's reply. *BMJ* 2001; 322(7921): 928.