

## Meta-Análisis Como Herramienta Para Evaluar el Efecto Eutimizante de los Antipsicóticos

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Profesor Psicofarmacología  
Universidad CES, Medellín, Colombia

## Cuidado de la Salud Basado en la Evidencia



Medicina Basada en la Evidencia:

Uso de la mejor evidencia actual para la toma de decisiones en el cuidado individual de los pacientes

Sackett, DL, et al. BMJ 1996; 312 (7023): 71-72  
PFOLE2010

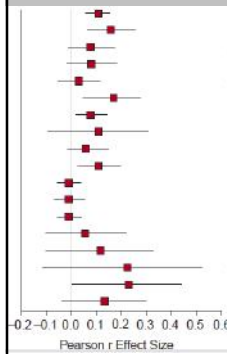
## Intentos Suicidas en Pacientes con Trastornos Bipolares

- Revisión sistemática de 24 reportes en TBII y 21 reportes en TBI y TBI
- La prevalencia estimada de intentos suicidas fue obtenida al combinar los datos de los reportes de estudios con diseños similares (técnica meta-analítica al azar).
- 32.4% de pacientes con TBII (356/1099) [estudios retrospectivos] y 19.8% (93 / 469) [estudios prospectivos] informaron intentos suicidas.
- No hubo diferencias entre TBI y TBII en 15 estudios retrospectivos : 32.4% y 36.3%, respectivamente (OR = 1.21, 95% CI: 0.98-1.48, p = 0.07).

Novick DM et al. Bipolar Disorders 2010; 12: 1-9

PFOLE2010

## Ciclado Rápido (Factores de Riesgo)



8 estudios (n=2054) → cicladores rápidos = 16.3%

b - nivel de respuesta cercano a la desaparición completa de síntomas

c- respuesta =  $\geq 50\%$

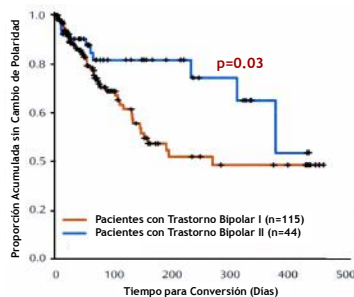
\* - p < 0.05

\*\* - significativo luego de ajuste Hoschberg para múltiples pruebas

Kupka RW et al. J Clin Psychiatry 2003; 64:1483-1494

PFOLE2010

## Tiempo para Cambio de Polaridad Subumbral a Manía es Mayor en Depresión Bipolar I vs. II



Datos tomados de 228 estudios aleatorizados. La tasa de cambio de polaridad fue: 30.8% para TBI y 18.6% para TBII.

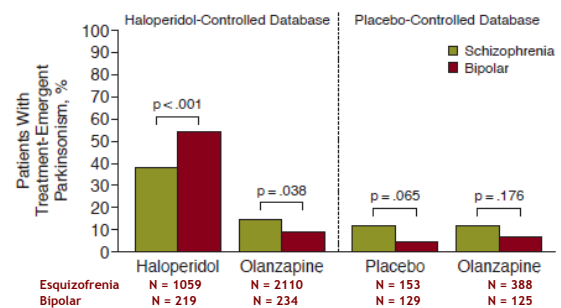
En sólo 23.3% de los pacientes hubo una respuesta antidepressiva a largo plazo sin cambio de polaridad subumbral.

Otras variables demográficas y de la enfermedad como género, edad de inicio, historia de ciclado rápido, o historia de un cambio de polaridad con antidepressivos NO fueron correlatos significativos en este estudio

Levench GS et al. Am J Psychiatry 2006;163:222-229

PFOLE2010

## Comparación de Eventos Extrapiramidales Emergentes (Olanzapina vs. Haloperidol) [n=18 Estudios]



Esquizofrenia Bipolar

Haloperidol N = 1059

Olanzapine N = 2110

Placebo N = 153

Olanzapine N = 388

N = 129

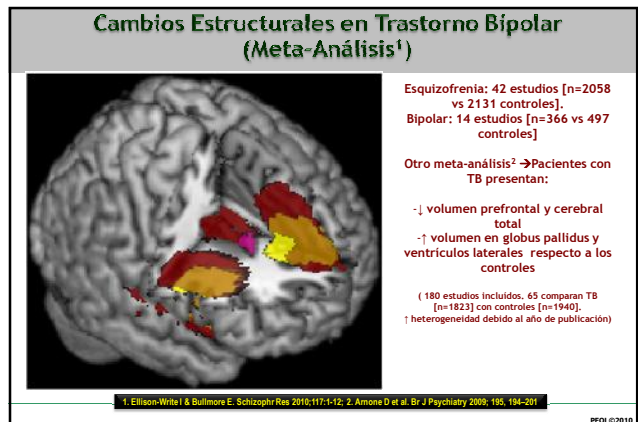
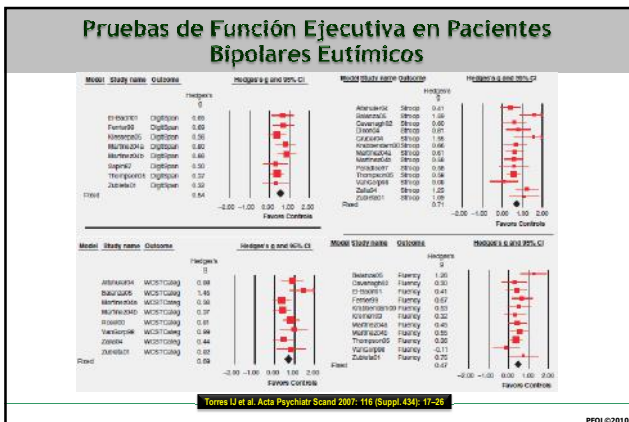
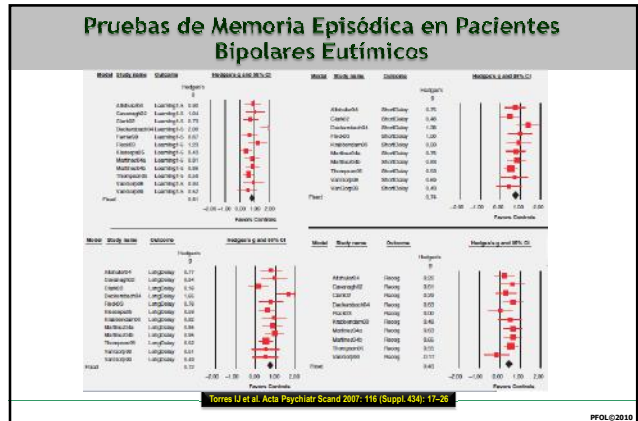
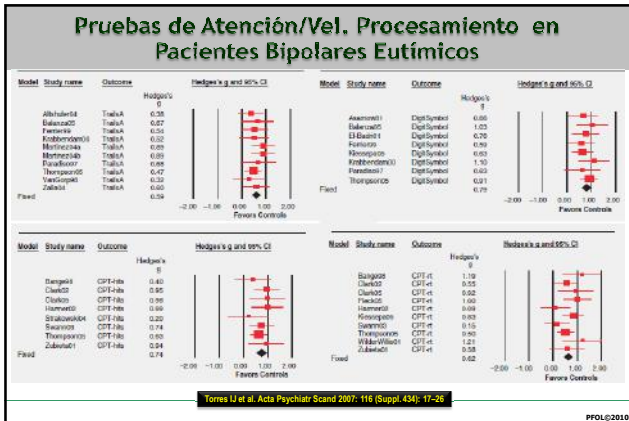
N = 388

N = 125

Cavazzoni PA et al. J Clin Psychiatry 2006;67:107-115

PFOLE2010

ADs = bupropion, sertralina, venlafaxina



### Definiciones de Medicamentos Para el Manejo del Trastorno Bipolar I

- Propuesta basada en estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo:
  - ◆ 1) antimaniacos = eficacia en el control de episodios maniacos únicamente
  - ◆ 2) estabilizadores parciales = eficacia demostrada en el control de episodios maniacos y en la prevención de recurrencias maniacas o eficacia en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas
  - ◆ 3) eutimizantes = eficacia en el control de episodios maniacos, mixtos y depresivos y prevención de episodios maniacos y depresivos

Tamayo JM et al. Actas Esp Psiquiatr 2004;32(Supl. 1):3-17

PFOL©2010

### I. Antipsicóticos de Segunda Generación en Manía Aguda

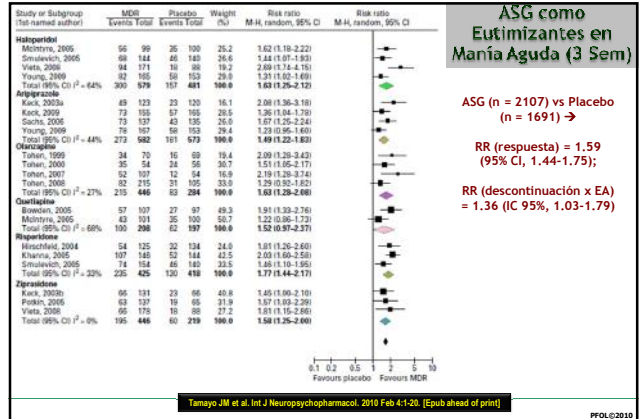
PFOL©2010

## Guías de la Federación de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) para el Tratamiento de la Manía Aguda - 2009

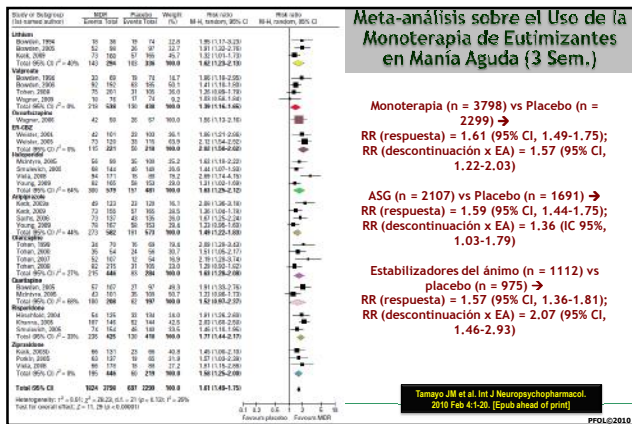
- Primera Línea (monoterapia)
  - Litio
  - Valproato
  - Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG)
  - Carbamazepina (información limitada)
- Segunda Línea
  - Combinar un estabilizador del ánimo con otro o con un ASG o cambiar de estabilizador del ánimo
  - Tratamiento adicional con benzodiazepinas y antipsicóticos convencionales de baja potencia si está indicado

Grunze H et al. World J Biol Psychiatry 2009; 10:35-116

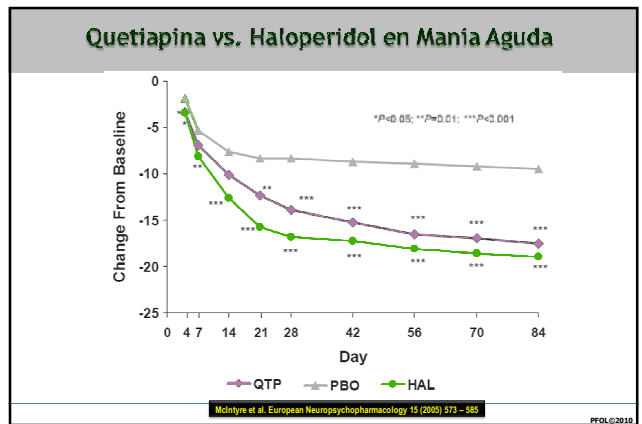
PFOL©2010



PFOL©2010



PFOL©2010



PFOL©2010

## Cambio en la YMRS con el Uso de Eutimizantes en Manía Aguda (Meta-Análisis)

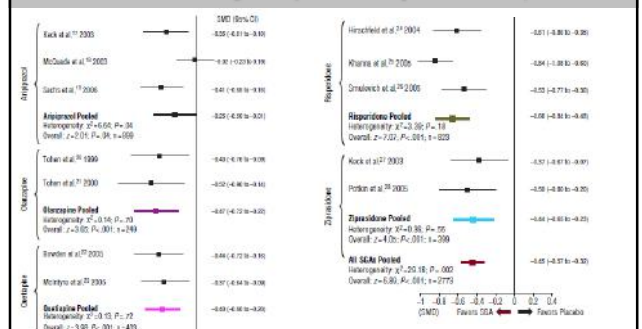
	Medication		Control		MD (95% CI)
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	
Olanzapine					
Tohen et al. 1999 (30)	70	-10.30 (13.40)	66	-4.90 (11.60)	-5.40 (-9.61, -1.19)
Tohen et al. 2000 (31)	54	-14.80 (12.50)	56	-8.10 (12.70)	-6.70 (-11.41, -1.99)
<b>Pooled effect</b>					<b>-5.98 (-9.11, -2.84)</b>
Risperidone					
Smullevic et al. 2005 (34)	153	-15.10 (10.30)	138	-9.40 (11.00)	-5.70 (-8.16, -3.24)
Hirschfeld et al. 2004 (26)	127	-10.60 (9.50)	119	-4.80 (9.50)	-5.80 (-8.18, -3.42)
<b>Pooled effect</b>					<b>-5.75 (-7.46, -4.04)</b>
Amipirazole					
Kock et al. 2003 (33)	123	-8.20 (13.90)	122	-3.40 (13.80)	-4.80 (-8.27, -1.33)
<b>Pooled effect</b>					<b>-4.80 (-8.27, -1.33)</b>
Valproate semisodium					
Pope et al. 1991 (27)	17	-11.40 (10.30)	19	-0.50 (11.00)	-10.90 (-17.86, -3.94)
<b>Pooled effect</b>					<b>-10.90 (-17.86, -3.94)</b>
Carbamazepine					
Weisler et al. 2004 (36)	94	-8.70 (10.70)	98	-5.20 (9.40)	-3.50 (-6.35, -0.65)
Weisler et al. 2005 (37)	120	-15.10 (9.60)	115	-7.10 (9.20)	-8.00 (-10.40, -5.60)
<b>Pooled effect</b>					<b>-5.82 (-10.23, -1.41)</b>

MD = diferencia en promedios basado en modelo de efectos al azar

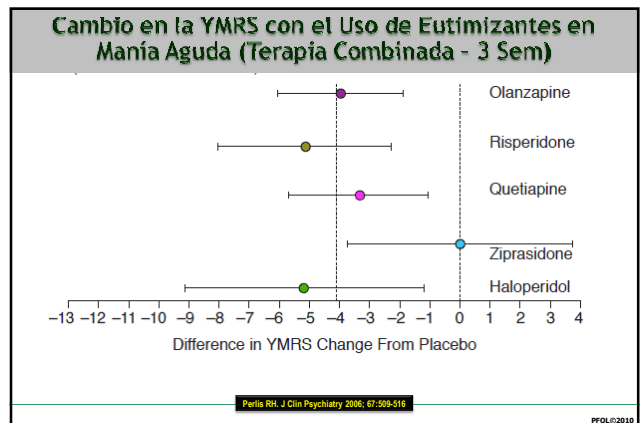
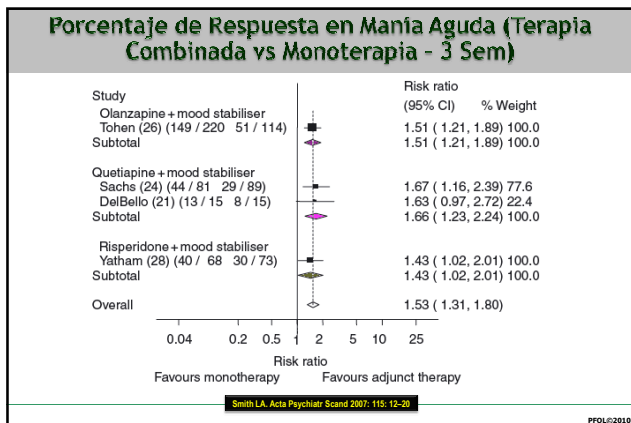
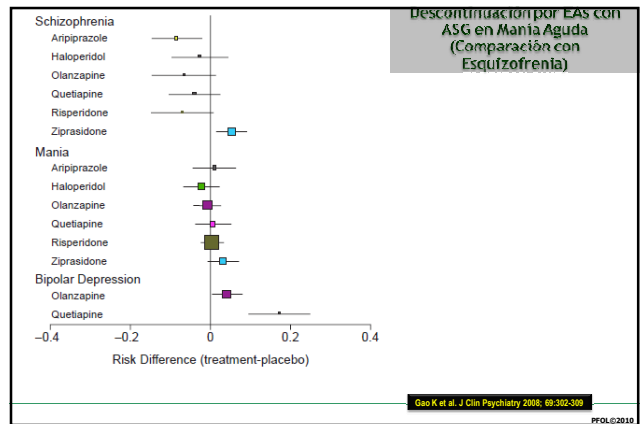
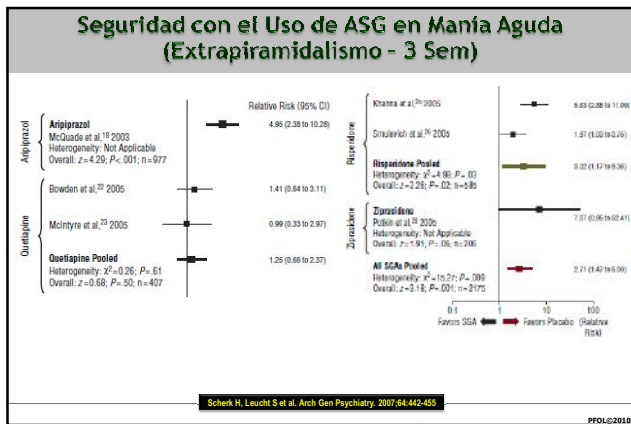
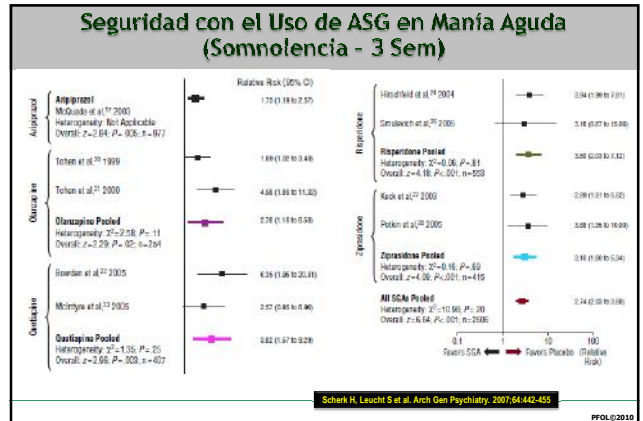
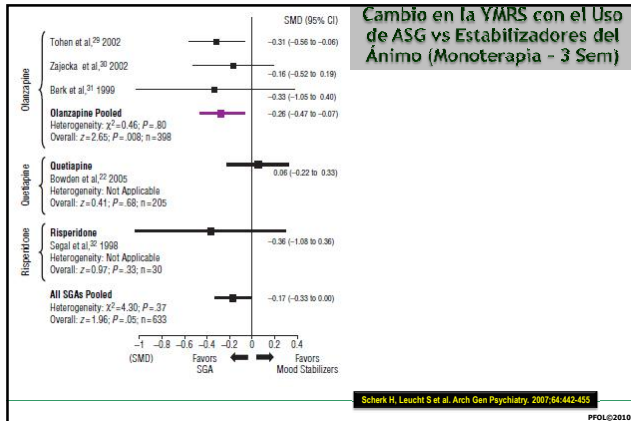
Smith LA et al. Bipolar Disorders 2007; 9: 551-560

PFOL©2010

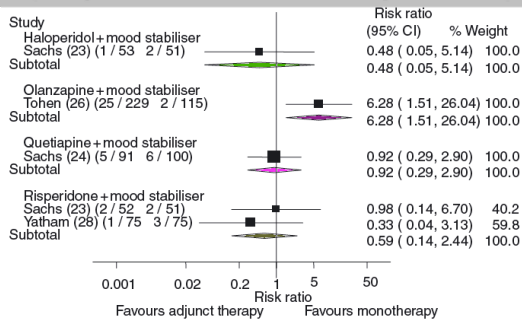
## Cambio en la YMRS con el Uso de ASG vs Placebo en Manía Aguda (Monoterapia - 3 Sem)



PFOL©2010



### Abandono por Eventos Adversos en Manía Aguda (Terapia Combinada vs Monoterapia - 3 Sem)



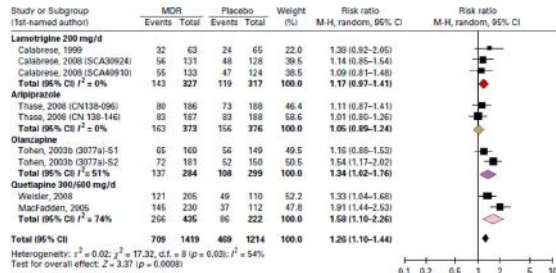
Smith LA, Acta Psychiatr Scand 2007; 115: 12-20

PFOL02010

## II. Antipsicóticos de Segunda Generación en Depresión Bipolar

PFOL02010

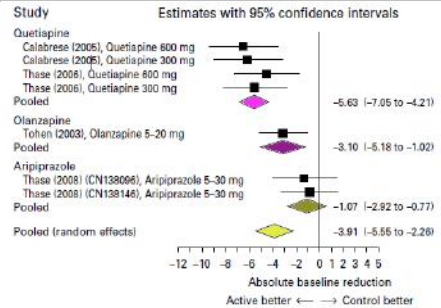
### Meta-análisis sobre el Uso de la Monoterapia de Eutimizantes en la Depresión Bipolar (8 Sem)



Tamayo JM et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Feb 4;1-20. [Epub ahead of print]

PFOL02010

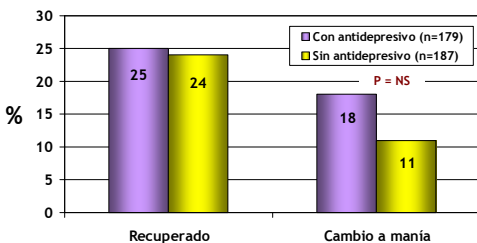
### Cambio Promedio en la MADRS (8 Sem)



Cruz N et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2010; 13: 5-14

PFOL02010

### Estudio STEP-BD: Uso de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar



Cerca del 90% de los pacientes en tratamiento con litio o un anticonvulsivante. Sólo 3.8% recibieron un ASG. Sólo un 9.6% recibieron un ASG + otro eutimizante

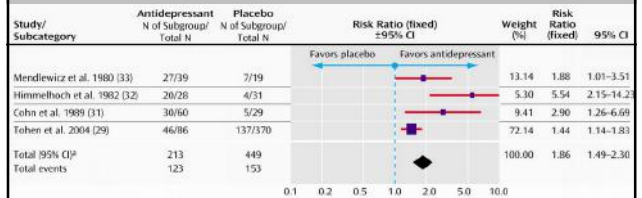
STEP-BD = Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders

Sachs GS et al. N Engl J Med 2007;356:1711-1722

ADs = principalmente paroxetina y bupropion

PFOL02010

### Meta-Análisis de Eficacia (Respuesta) de Antidepresivos + Eutimizante en Depresión Bipolar

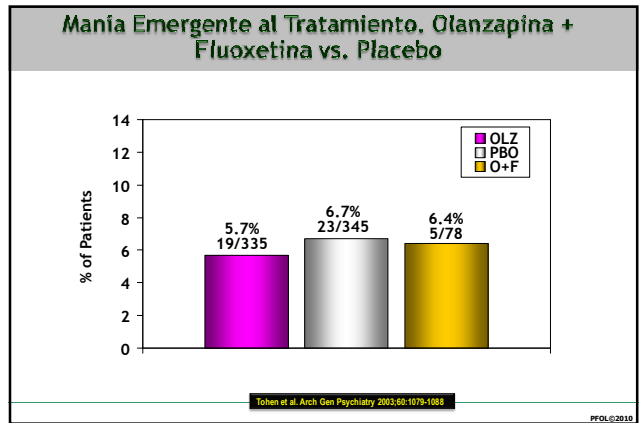
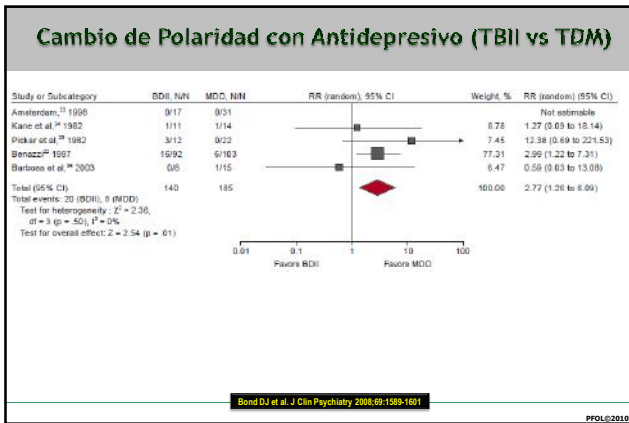
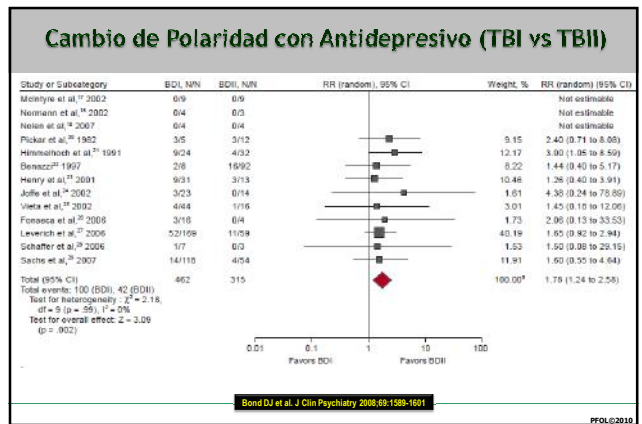
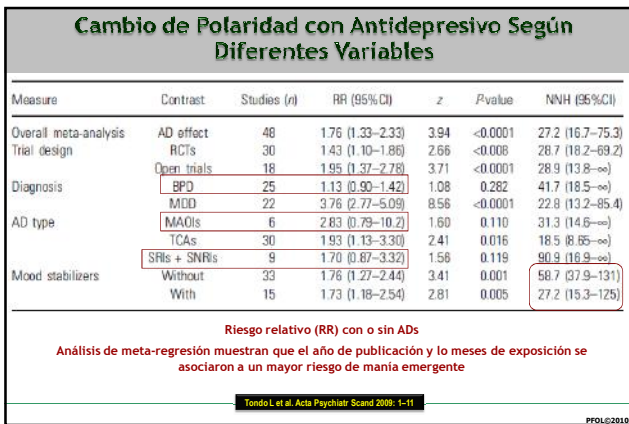
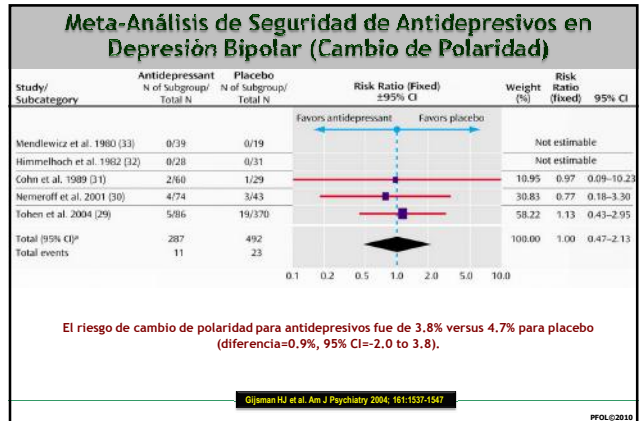
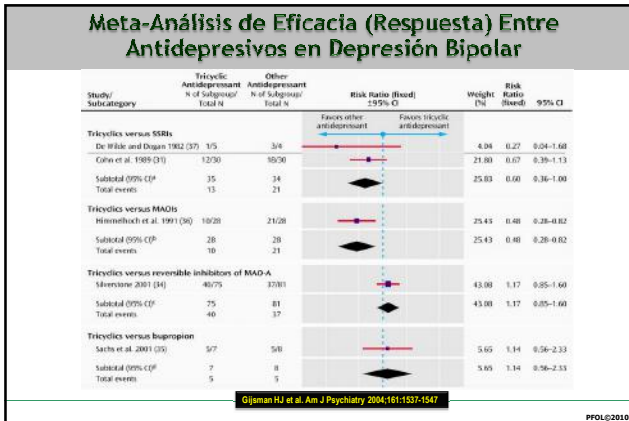


NNT antidepresivos vs. Placebo = 4.2 (95% CI=3.2-6.4).

El efecto del tratamiento permanece estadísticamente significativo después de tener en cuenta la heterogeneidad (risk ratio=2.29, 95% CI=1.29-4.04).

Gjerman HJ et al. Am J Psychiatry 2004; 161:1537-1547

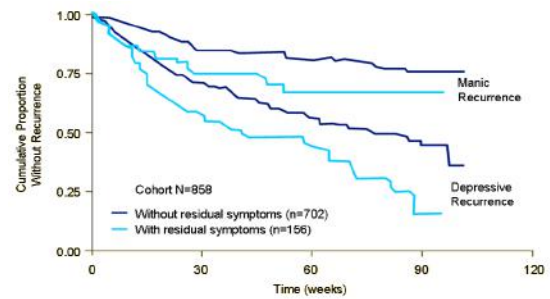
PFOL02010



### III. Antipsicóticos de Segunda Generación en el Tratamiento a largo Plazo en Trastornos Bipolares

PFOL02010

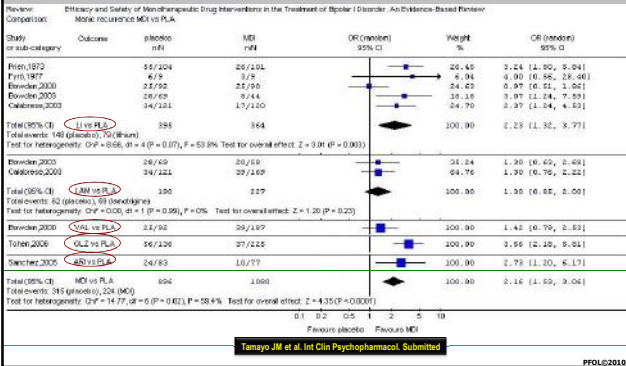
### El Control Incompleto de Síntomas Lleva a Mayor Riesgo de Recurrencias



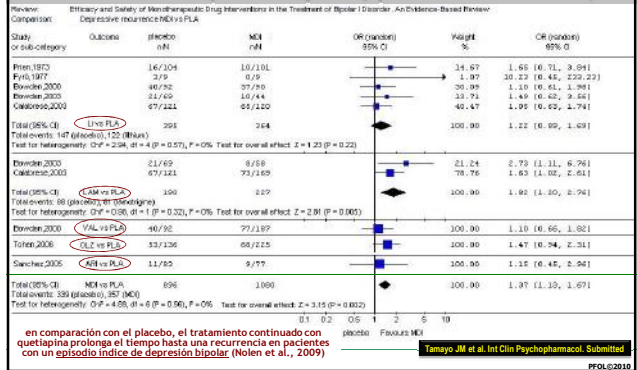
Peris RH et al. Am J Psychiatry. 2006;163:217-224

PFOL02010

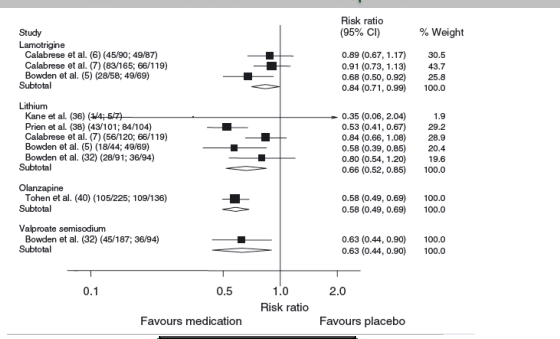
### Metanálisis del Efecto Profiláctico de los Eutimizantes en la Prevención de Manía



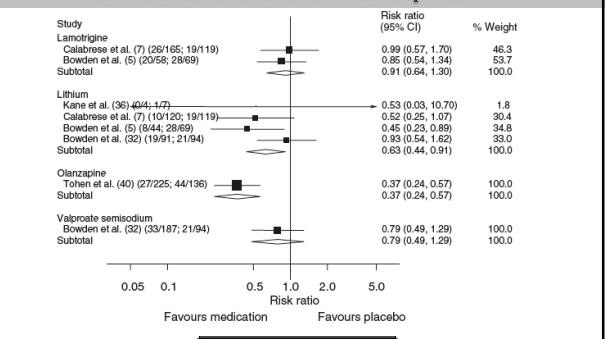
### Metanálisis del Efecto Profiláctico de los Eutimizantes en la Prevención de Depresión Bipolar (Episodio Índice = Manía)

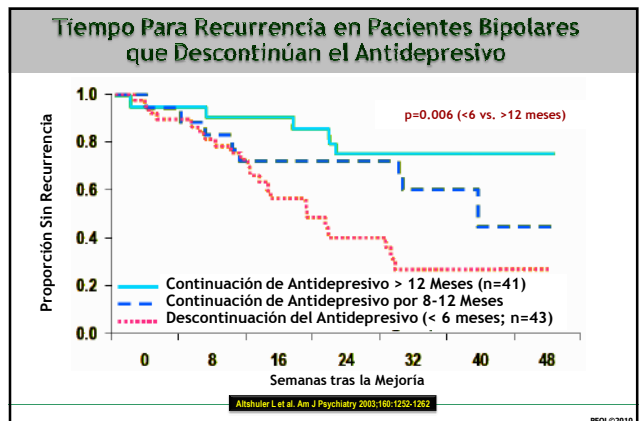
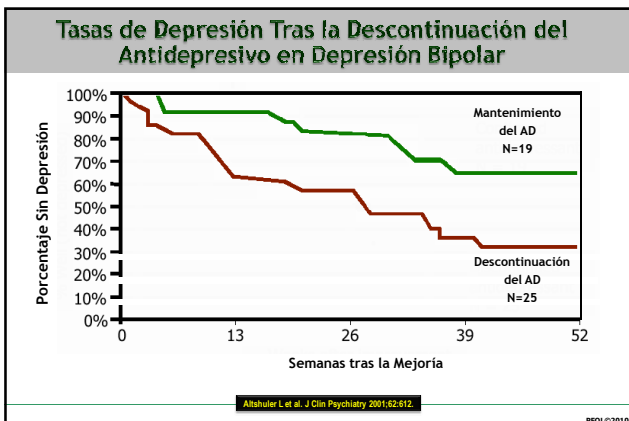
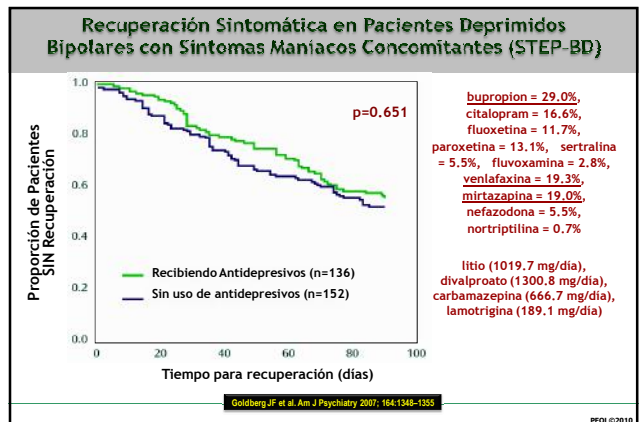
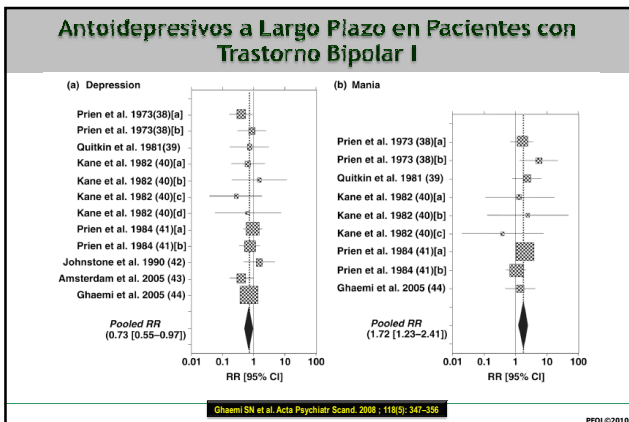
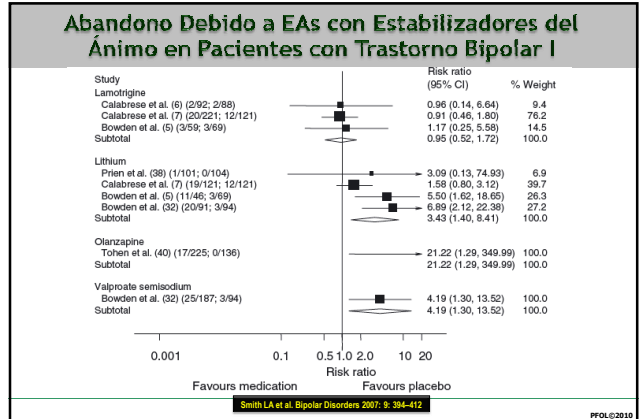
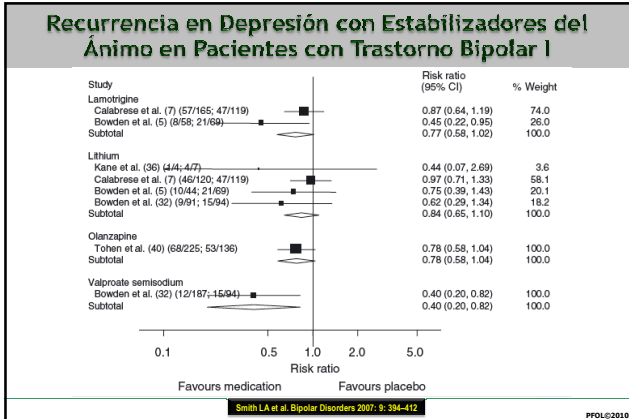


### Recurrencia con Estabilizadores del Ánimo en Pacientes con Trastorno Bipolar I

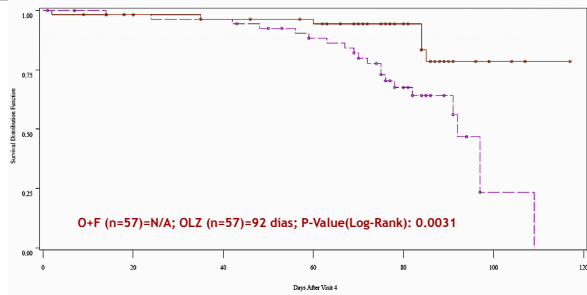


### Recurrencia en Manía con Estabilizadores del Ánimo en Pacientes con Trastorno Bipolar I





### BiDAS Período II: Tiempo para Recaídas



Tamayo JM et al. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:359-364

PFOL©2010

### Conclusiones - 1

- **Antimaniacos** : A pesar del alto riesgo de eventos adversos de tipo extrapiramidal y cardiovascular, los antipsicóticos clásicos como la clorpromazina y el haloperidol han sido utilizados ampliamente como antimaniacos.
- En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la risperidona ha sido estudiada en varios protocolos abiertos y controlados, la mayoría de ellos en combinación con un eutimizante con una menor incidencia de SEP que los convencionales. Los nuevos antipsicóticos como ziprasidona y aripiprazole cuentan con al menos un estudio positivo como monoterapia

PFOL©2010

### Conclusiones - 2

- **Estabilizadores parciales**: La carbamazepina ha demostrado ser eficaz en algunos estudios en el control de los episodios maníacos, usualmente asociada a otro antimaniaco o a un eutimizante. De igual manera su combinación con litio ha demostrado ser más eficaz que la administración de litio como monoterapia en la prevención de nuevos episodios maníacos. Con respecto a la lamotrigina, este medicamento es eficaz en el control de episodios depresivos y en la prevención de nuevos episodios depresivos.

PFOL©2010

### Conclusiones - 3

- **Eutimizantes** : El litio no es tan rápido en eficacia como los antimaniacos cuando es usado como monoterapia para el control de los episodios maníacos y su uso está justificado en estos períodos por su efecto profiláctico y por su eficacia para reducir el riesgo de comportamiento suicida. Sin embargo, exhibe tasas de respuesta similares a los de otros eutimizantes, especialmente en casos de manía clásica.
- El valproato parece ser igual de eficaz al litio en el control de la manía aguda y representa una eficaz alternativa en pacientes no respondedores al catión o en aquellos con características mixtas o cicladores rápidos.

PFOL©2010

### Conclusiones - 4

- La olanzapina igualmente se compara en magnitud de respuesta al litio y al valproato en manía aguda, aunque con una rapidez de acción similar a la de los antimaniacos.
- La presencia de episodios afectivos mixtos o un patrón de ciclado rápido suelen acompañarse de una pobre respuesta al litio. El valproato y la olanzapina en pacientes con manía mixta, administrados como monoterapia o asociado a otros antimaniacos, han mostrado ser eficaces en este tipo de pacientes. En cuanto a los cicladores rápidos, respuestas favorables han sido descritas en forma consistente con valproato, olanzapina y lamotrigina.

PFOL©2010

### Conclusiones - 5

- En pacientes con depresiones bipolares los eutimizantes han demostrado variables niveles de eficacia. Sin embargo, muchas veces es necesaria la adición de un antidepresivo para alcanzar las respuestas de tratamiento apropiadas.
- En cuanto al valor profiláctico del litio, estudios previos a 1990 reportan tasas de recurrencias promedio de sólo un 35% en el primer año de tratamiento, pero estudios posteriores muestran que sólo la mitad de los pacientes permanece libre de recurrencias a los 2 años de seguimiento.

PFOL©2010

### Conclusiones - 5

- La eficacia del divalproato como profiláctico requiere de más estudios para establecer su valor en esta fase del tratamiento del TB. Por ahora no es posible asegurar que el divalproato sea superior al litio en la prevención de nuevos episodios maníacos o depresivos.
- En cuanto a la olanzapina, varios estudios de extensión abiertos permiten apreciar tasas de mantenimiento de remisión superiores al placebo y similares a las observadas en otros estudios con litio y divalproato. Sin embargo, en una comparación doble ciego con litio se acompañó de un menor número de recurrencias maníacas que el litio aunque sin diferencias en la prevención de recurrencias depresivas donde ambos medicamentos fueron muy eficaces.

PPOL02010