

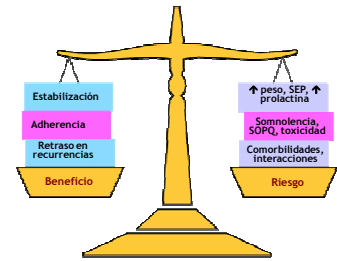
## El Concepto Beneficio/Riesgo en Esquizofrenia y Trastornos Bipolares

Jorge M Tamayo, MD, BMBS  
Profesor Psicofarmacología Universidad CES, Medellín, Colombia

## En el Tratamiento de Pacientes con Enfermedades Mentales Debemos Volver al Uso del Balance Beneficio-Riesgo

### Factores a considerar:

- ◆ Nivel de respuesta: sintomático vs. mejoría funcional
- ◆ Seguridad y tolerabilidad
- ◆ Aceptación del paciente
- ◆ Riesgo de recurrencia si el paciente es cambiado de terapia
- ◆ Uso de recursos educativos



PFOL©2010

## Importancia y Relevancia del Concepto Beneficio/Riesgo

- **Riesgo:** Probabilidad de producir un daño o a la magnitud del mismo luego de una intervención
- **Beneficio:** Probabilidad Combinada de varios resultados favorables posibles
- Ningún medicamento es completamente seguro
- Una medicación posee un balance beneficio/riesgo adecuado cuando los beneficios terapéuticos justifican el riesgo

Guo JJ et al., ISPOR 14th Annual International Meeting, Orlando, FL, USA, May 19, 2009

PFOL©2010

## Cálculo del Beneficio/Riesgo

- La Medición del Balance Beneficio/Riesgo presenta retos variados:<sup>1</sup>
  - ◆ Heterogeneidad de las mediciones
  - ◆ Multiplicidad de los resultados
  - ◆ Incertidumbre
  - ◆ Ausencia de datos
- Múltiples métodos se han desarrollado para develar el balance B/R de un medicamento<sup>2</sup>
- Los métodos cuantitativos pueden ser un complemento adecuado a la decisión médica<sup>2</sup>

1. Guo JJ et al., ISPOR 14th Annual International Meeting, Orlando, FL, USA, May 19, 2009; 2. Holden WL. Drug Saf. 2003;26:833-882

PFOL©2010

## NNT: Número Necesario para Tratar NNH: Número Necesario para hacer Daño

- Consideradas como las medidas más útiles de efectividad o daño<sup>1</sup>
- $NNT \text{ o } NNH = 1 / (\text{Tasa de eventos con Medicamento A} - \text{Tasa de eventos con Medicamento B})^1$
- Ejemplo:
  - Med. A = 0.29 hospitalizaciones en 1 año
  - Med. B = 0.45 hospitalizaciones en 1 año
  - $NNT = 1 / 0.45 - 0.29 (1/0.16) = 6.25$  [6 pacientes necesitan ser tratados con A en lugar de B para evitar 1 hospitalización adicional al año]
- LHH (Probabilidad de Ayudar o Hacer Daño) se puede expresar como  $NNH / NNT$ : Cuando  $LHH > 1$ , el beneficio sobrepasa el riesgo<sup>2</sup>

1. Gray GE. Concise Guide To Evidence Based Psychiatry. American Psychiatric Publishing Inc. Arlington VA, 2004; 2. Straus SE. Eval Health Prof 2002;25(2):210-224

PFOL©2010

## I. Eficacia/Efectividad de los Medicamentos Antipsicóticos en Esquizofrenia

PFOL©2010

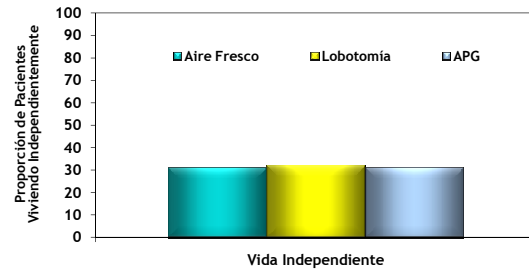
### Pueden los APG Seguir Siendo el Tratamiento Primario para Episodios Psicóticos Agudos?

- Con los APG hasta un 40% de los pacientes exhiben una pobre respuesta en episodios psicóticos agudos con presencia de síntomas negativos y positivos.<sup>1,2</sup>
- Muchos de ellos presentan eventos adversos como letargia, sedación, ganancia de peso, disfunción sexual, parkinsonismo, acatisia, distonía y potencial discinesia tardía (~20%).<sup>3</sup>
- Además, las elevaciones en prolactina, comunes en este grupo de medicamentos, pueden llevar a problemas como alteraciones menstruales, galactorrea y disfunción sexual, y a largo plazo, a reducción de la densidad mineral ósea.<sup>4,5</sup>

1. Klein DF & Davis JM. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 2. Kane JM et al. *Schizophr Res* 1996;16:127; 3. Kane JM et al. *Psychopharmacology* 1985;2(suppl):72-76; 4. Haddad PM & Wreck A. *Drugs* 2004;64:2291-2314; 5. Meaney AM et al. *Br J Psychiatry* 2004;184:503-506

PFOL©2010

### Los APG No Mejoraron la Capacidad de los Pacientes de Vivir Independientemente Respecto a la Era Pre-Farmacológica



Hegarty JD, et al. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-1416

PFOL©2010

### Impacto de los Antipsicóticos en la Estructura Cerebral. Diferencias Entre APG y ASG

- Revisión sistemática con inclusión de 33 estudios de morfología cerebral en pacientes tratados con antipsicóticos.
- Los APG reducen el volumen de la sustancia gris cortical mientras los ASG tienden a retener o incrementar su tamaño en forma dosis-dependiente.
- El alargamiento del caudado inducido por los APG es revertido por la clozapina.
- Clozapina y olanzapina incrementan la adaptabilidad celular (efecto agonista indirecto en receptores NMDA, incremento de factores neurotróficos y estimulación de la neurogénesis).
- Haloperidol induce el estrés oxidativo y la neurotoxicidad excitatoria (al parecer sin relación con la dosis).

Navari S & Dazzan P. *Psychol Med* 2009 April; 1-15

PFOL©2010

### Efectividad Relativa de los Antipsicóticos en Esquizofrenia (n=327). Estudio Naturalístico (Pacientes Hospitalizados)

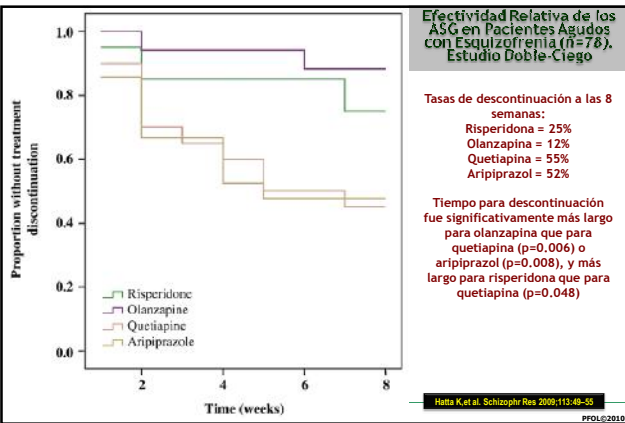
Comparación de Antipsicóticos

	Aripiprazol OR (95% CI)	P	Olanzapina OR (95% CI)	P	Quetiapina OR (95% CI)	P
Haloperidol	0.20 (0.07-0.57)	0.002				
Olanzapina	0.14 (0.04-0.47)	0.001				
Quetiapina	1.00 (0.45-2.24)	1.00	6.95 (2.14-22.60)	0.001		
Risperidona	0.25 (0.09-0.65)	0.005	1.72 (0.47-6.29)	0.41	0.24 (0.09-0.66)	0.005
Ziprasidona	0.99 (0.44-2.23)	0.99	6.92 (2.13-22.48)	0.001	1.00 (0.44-2.26)	0.99

Las dos principales medidas de efectividad fueron la capacidad de permitir la salida del paciente de la unidad de agudos y el puntaje total de la BPRS

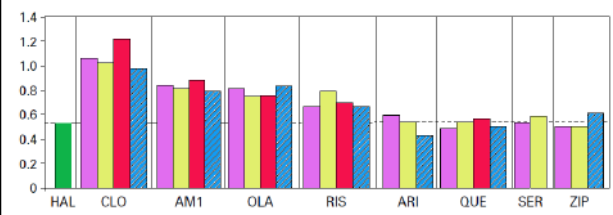
McQue RE et al. *Br J Psychiatry* 2006;189:433-440

PFOL©2010



PFOL©2010

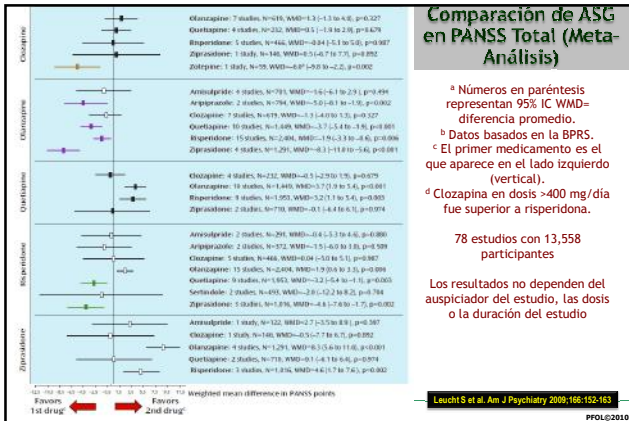
### Meta-Análisis sobre Eficacia de ASG en Esquizofrenia. Pertenecen los ASG a una Categoría Homogénea?



Tamaños de efecto ('g' de Hedges) de 3 meta-análisis comparando ASG vs APG (n=21,533): Leucht et al. (2009; ■), Davis et al. (2003; □), Geddes et al. (2000; ▣) y Cochrane Reviews (Adams et al. 2008; ▤). Versus el tamaño de efecto para haloperidol (HAL) versus placebo de Leucht et al. (2008) (g=0.53).

Leucht S et al. *Psychol Med* 2009; 39:1991-602

PFOL©2010



## II. Eficacia/Efectividad de los Eutimizantes en los Trastornos Bipolares

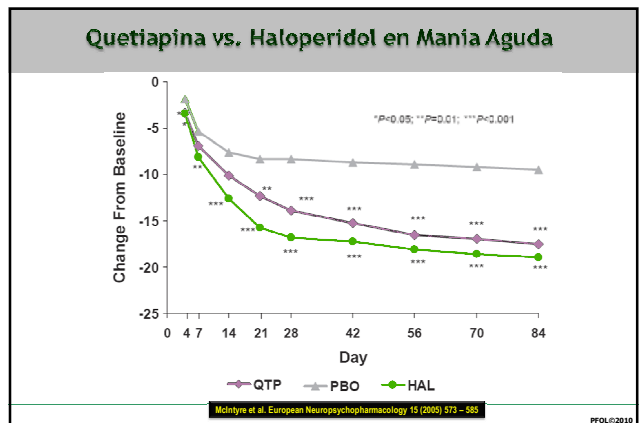
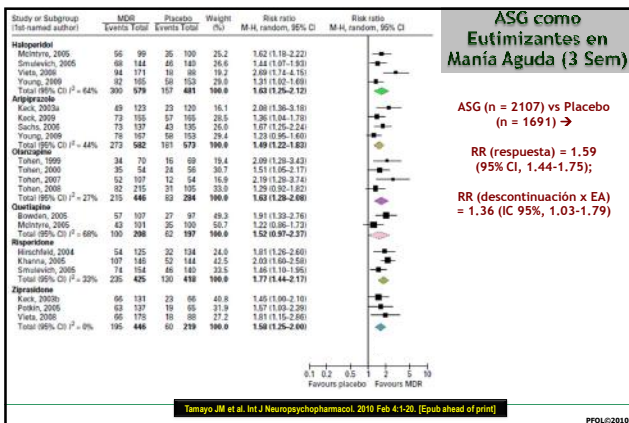
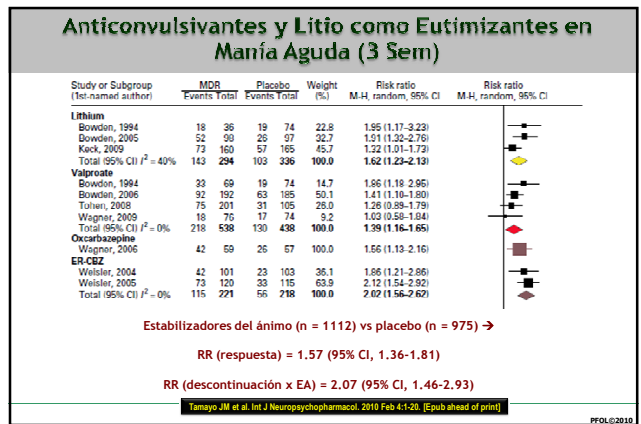
78 estudios con 13,558 participantes

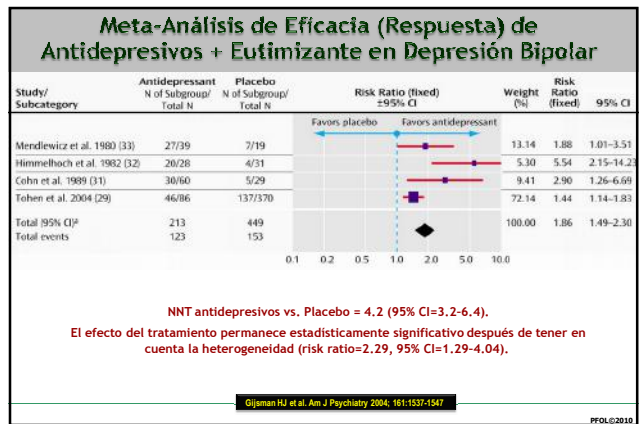
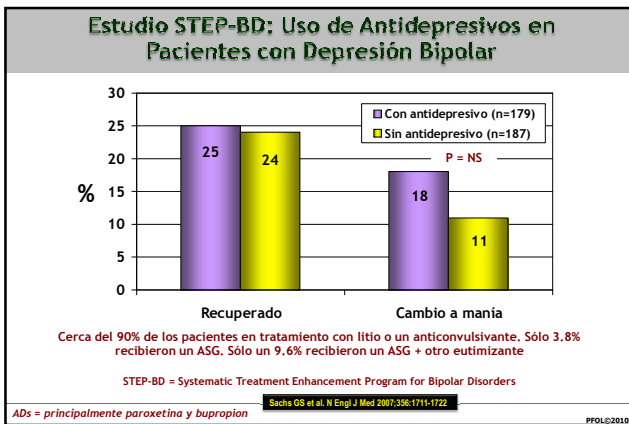
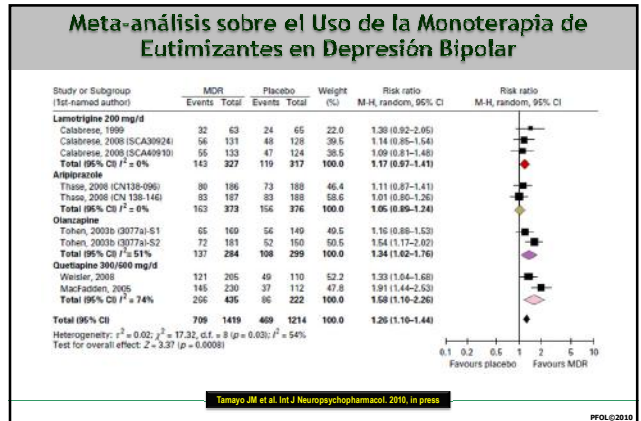
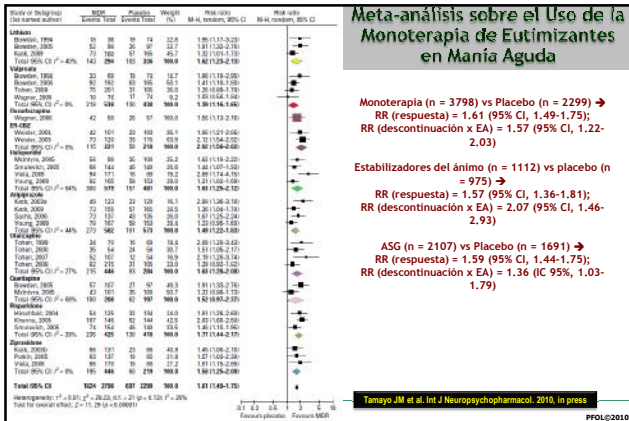
Los resultados no dependen del auspiciador del estudio, las dosis o la duración del estudio

### 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 benzodiacepinas y antipsicóticos convencionales de baja potencia si está indicado

Grunze H et al. World J Biol Psychiatry 2009; 10:85-116





### Cambio de Polaridad con Antidepresivo Según Diferentes Variables

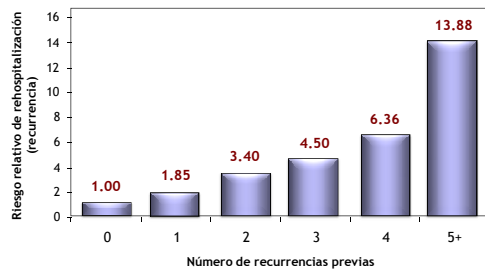
Measure	Contrast	Studies (n)	RR (95% CI)	z	P-value	NNH (95% CI)
Overall meta-analysis	AD effect	48	1.76 (1.33-2.33)	3.94	<0.0001	27.2 (16.7-75.3)
Trial design	RCTs	30	1.43 (1.10-1.86)	2.66	<0.008	26.7 (18.2-69.2)
	Open trials	18	1.95 (1.37-2.78)	3.71	<0.0001	28.9 (13.8-∞)
Diagnosis	BPD	25	1.13 (0.90-1.42)	1.08	0.282	41.7 (18.5-∞)
	MDD	22	3.76 (2.77-5.09)	8.56	<0.0001	22.8 (13.2-85.4)
AD type	MAOIs	6	2.83 (0.79-10.2)	1.60	0.110	31.3 (14.6-∞)
	TCA's	30	1.93 (1.13-3.30)	2.41	0.016	18.5 (8.85-∞)
	SRIs + SNRIs	9	1.70 (0.87-3.32)	1.56	0.119	80.9 (16.9-∞)
Mood stabilizers	Without	33	1.76 (1.27-2.44)	3.41	0.001	58.7 (37.9-131)
	With	15	1.73 (1.18-2.54)	2.81	0.005	27.2 (15.3-125)

Riesgo relativo (RR) con o sin ADs  
 Análisis de meta-regresión muestran que el año de publicación y lo meses de exposición se asociaron a un mayor riesgo de manía emergente

Tondo L et al. Acta Psychiatr Scand 2009; 1-11

### III. Efectividad de los Tratamientos a largo Plazo en Esquizofrenia

### El Riesgo Relativo de Sufrir Recurrencias se Incrementa con Cada Recurrencia



Tilhonen J et al. BMJ 2006;333(7661):224

PFOL©2010

### Tasas de Descontinuación por Cualquier Causa en Estudios de Mantenimiento en Esquizofrenia (%)

Fármaco	SCAP <sup>2</sup>	IC SOHO <sup>3†</sup>	CATIE <sup>4</sup>	CAFE <sup>5†</sup>	EUFEST <sup>6</sup>
Duración estudio	3 años	3 años	18 meses	52 sem.	12 sem.
Clozapina	26.4	--	--	--	--
Olanzapina	42.4	56	64*	68.4	33
Risperidona	46.0	67	74	71.4	--
Quetiapina	54.0	64	82	70.9	53
Ziprasidona	72.0 <sup>§</sup>	--	79	--	45
Perfenazina	--	--	75 <sup>‡</sup>	--	--
Haloperidol	64.0	80	--	--	72

\*La dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada; † Pacientes con DT (n=231) no fueron incluidos en perfenazina; § n=25 al inicio; ‡ Potencial descontinuación; † margen de No-inferioridad = 20%; CULASS<sup>1</sup> no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-87; 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:8.; 3. Haro JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-8; 4. Lieberman JA et al. NEJM 2005;353:1209-1223; 5. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007;164:1050-1060; 6. Kahn RS et al. Lancet 2008;371:1085-97

PFOL©2010

### Tiempo de Descontinuación por Cualquier Causa en Estudios de Mantenimiento en Esquizofrenia (Meses)

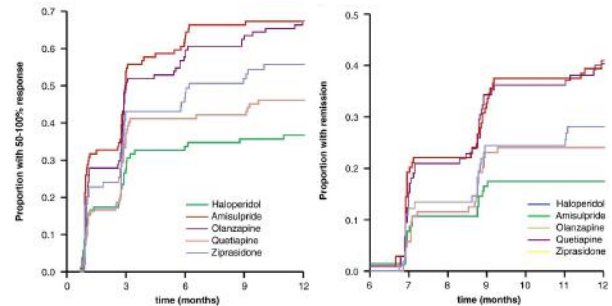
Fármaco	SCAP <sup>2</sup>	IC SOHO <sup>3†</sup>	CATIE <sup>4</sup>	CAFE <sup>5†</sup>	EUFEST <sup>6</sup>
Duración estudio	3 años	3 años	18 meses	52 sem.	12 sem.
Clozapina	10.1	--	--	--	--
Olanzapina	8.9	30	9.2*	7	6.3
Risperidona	8.1	23	4.8	6.2	--
Quetiapina	7.7	16	4.6	6.2	1.2
Ziprasidona	7.2 <sup>§</sup>	--	3.5	--	1.1
Perfenazina	7.3	--	5.6 <sup>‡</sup>	--	--
Haloperidol	5.9	13	--	--	0.5

\*La dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada; † Pacientes con DT (n=231) no fueron incluidos en perfenazina; § n=25 al inicio; ‡ Potencial descontinuación; † margen de No-inferioridad = 20%; CULASS<sup>1</sup> no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-87; 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:8.; 3. Haro JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-8; 4. Lieberman JA et al. NEJM 2005;353:1209-1223; 5. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007;164:1050-1060; 6. Kahn RS et al. Lancet 2008;371:1085-97

PFOL©2010

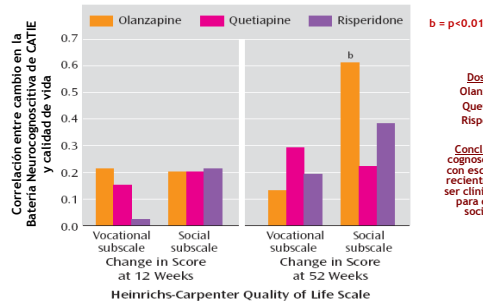
### Tasas de Respuesta y Remisión al Cabo de 12 Meses en Pacientes con Primer Episodio (EUFEST)



Boler H, et al. Schizophr Res 2009;115:97-103

PFOL©2010

### Correlación Entre Cambio Cognitivo y Calidad de Vida. CAFE (r de Pearson) (n=219)

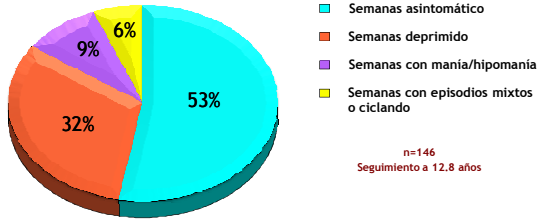


Keefe R, et al. Am J Psychiatry 2007;164:1061-1071

PFOL©2010

## IV. Efectividad de los Tratamientos a largo Plazo en Trastornos Bipolares

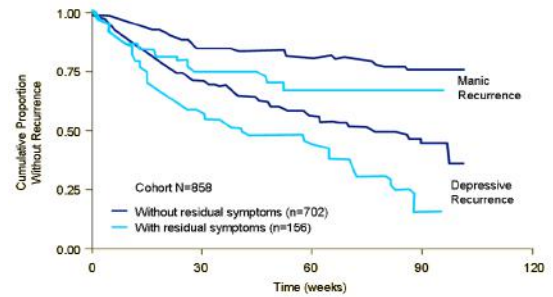
## Los Pacientes con Trastorno Bipolar Permanecen Sintomáticos Casi la Mitad de sus Vidas



Judd LL, et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-537

PFOL02010

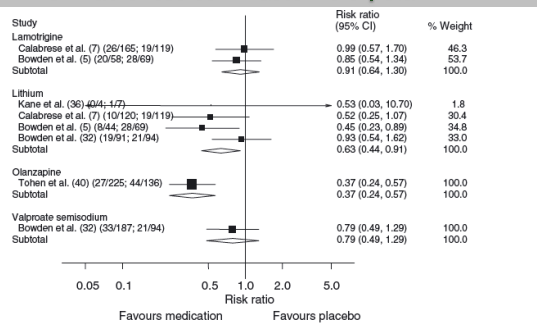
## El Control Incompleto de Síntomas Lleva a Mayor Riesgo de Recurrencias



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

PFOL02010

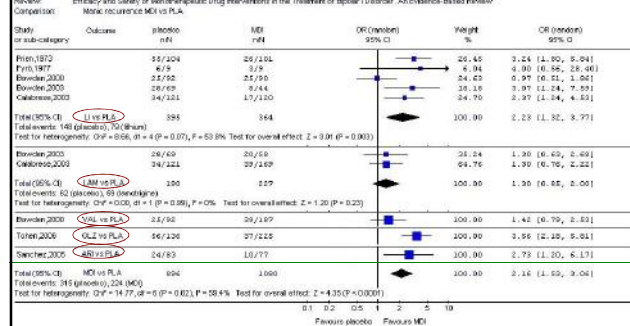
## Recurrencia en Manía con Estabilizadores del Ánimo en Pacientes con Trastorno Bipolar I



Smith LA et al. Bipolar Disorders 2007; 9: 394-412

PFOL02010

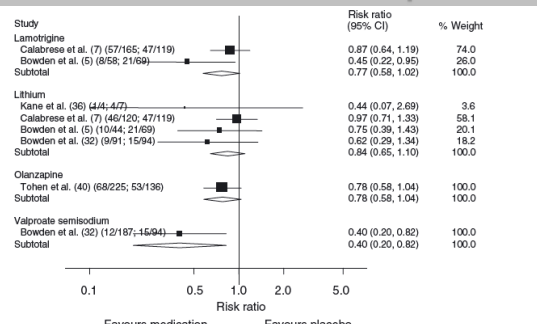
## Metanálisis del Efecto Profiláctico de los Eutimizantes en la Prevención de Manía



Tamayo JM et al. In Preparation

PFOL02010

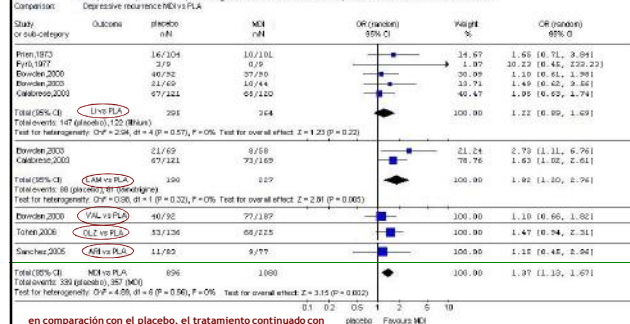
## Recurrencia en Depresión con Estabilizadores del Ánimo en Pacientes con Trastorno Bipolar I



Smith LA et al. Bipolar Disorders 2007; 9: 394-412

PFOL02010

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



en comparación con el placebo, el tratamiento continuado conquetiapina prolonga el tiempo hasta una recurrencia en pacientes con un episodio índice de depresión bipolar (Nolen et al., 2009)

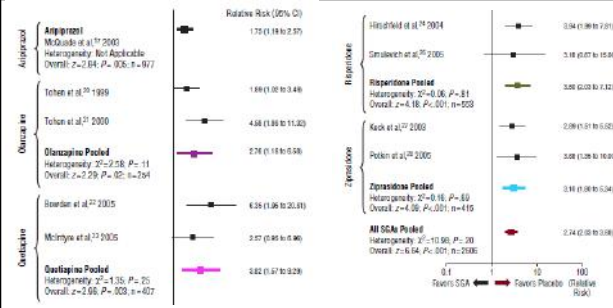
Tamayo JM et al. In Preparation

PFOL02010

## V. Seguridad de los Eutimizantes y/o Antipsicóticos en el Tratamiento de la Esquizofrenia y los Trastornos Bipolares

PFOL62910

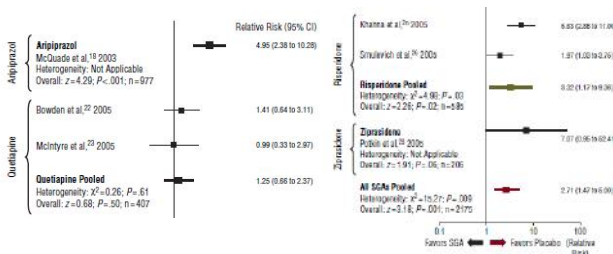
## Seguridad con el Uso de ASG en Manía Aguda (Somnolencia - 3 Sem)



Scherk H, Leucht S et al. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:442-455

PFOL62910

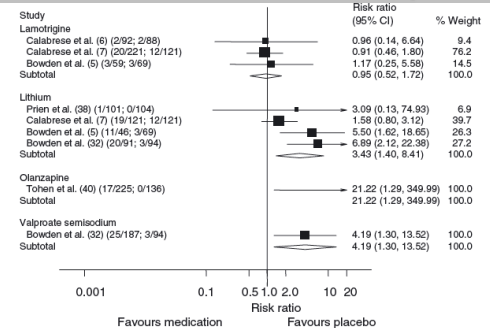
## Seguridad con el Uso de ASG en Manía Aguda (Extrapiramidalismo - 3 Sem)



Scherk H, Leucht S et al. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:442-455

PFOL62910

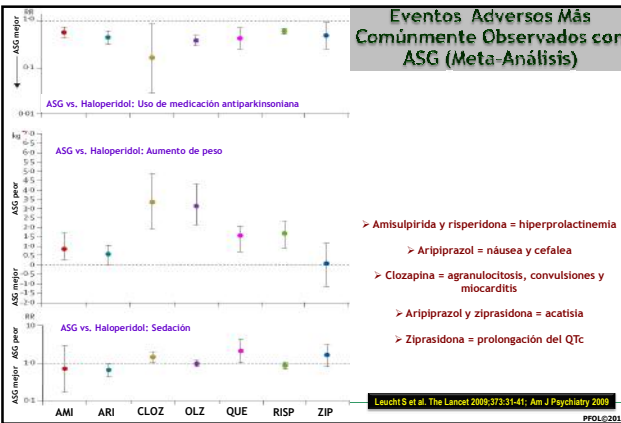
## Abandono Debido a EAs con Estabilizadores del Animo en Pacientes con Trastorno Bipolar I



Smith LA et al. Bipolar Disorders 2007; 9: 394-412

PFOL62910

## Eventos Adversos Más Comúnmente Observados con ASG (Meta-Análisis)



Leucht S et al. The Lancet 2009;373:31-41; Am J Psychiatry 2009

PFOL62910

## CATIE: Eventos Adversos - Fase 1

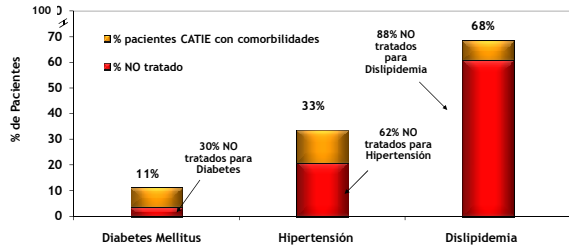
Eventos adversos (%)	OLZ* (n=336)	QUE (n=337)	RIS (n=341)	PER (n=137)	ZIP (n=185)	p
Insomnio	16%	18%	24%	25%	30%	< .001
Hipersomnia/somnolencia	31%	31%	28%	28%	24%	.18
Sint. anticolinérgicos	24%	31%	25%	22%	20%	< .001
Eventos adversos sexuales	27%	20%	27%	25%	19%	.59
Ginecomastia / Galactorrea	2%	2%	4%	2%	3%	.15
Irregularidades menstruales	12%	6%	18%	11%	14%	.17
AIMS ≥2	14%	13%	16%	17%	14%	.23
Acatisia	5%	5%	7%	7%	9%	.24
Parkinsonismo	8%	4%	8%	6%	4%	.47
Hipotensión ortostática	9%	11%	11%	11%	13%	.10

\* la dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada

Lieberman J, et al. NEJM 2005;353:1209-1223

PFOL62910

### Bajas Tasas de Tratamiento para Comorbilidades Metabólicas al Inicio (CATIE - fase I)



Nasrallah HA et al. Schizophr Res 2006;80:15-22

PFOL02010

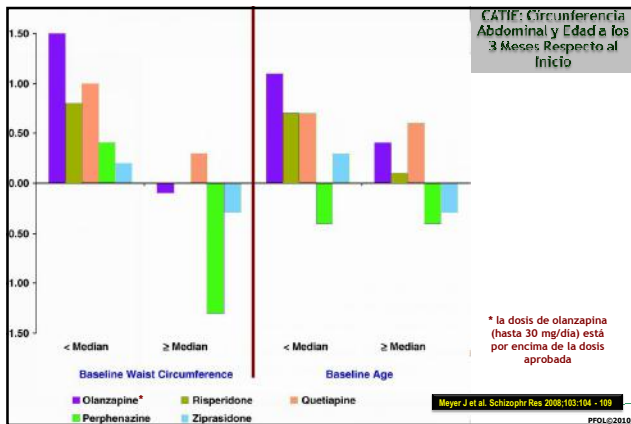
### CATIE: Peso y Parámetros Metabólicos (Fase I)

Parámetro	OLZ* (N=336)	QUET (N=337)	RIS (N=342)	PER (N=261)	ZIP (N=185)	p-Value
Cambio de peso ≥7%	30%	16%	14%	12%	7%	<.001
Cambio de peso promedio (lbs)	9.4	1.1	0.8	-2.0	-1.6	<.001
Cambio promedio ajustado de Glicemia (mg/dL)	13.7	7.5	6.6	5.4	2.9	.59
Cambio promedio ajustado de HbA1c	0.4	0.04	0.07	0.09	0.11	.01
Cambio promedio ajustado de Colesterol total (mg/dL)	9.4	6.6	-1.3	1.5	-8.2	<.001
Cambio promedio ajustado de Triglicéridos (mg/dL)	40.5	21.2	-2.4	9.2	-16.5	<.001
Prolactina ajustada (mg/dL)	-6.1	-10.6	15.4	0.4	-4.5	<.001

\* la dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada

Lieberman JA, et al. NEJM 2005; 353(12):1208-1223

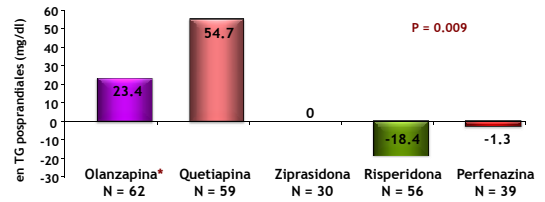
PFOL02010



Meyer J et al. Schizophr Res 2008;103:104 - 109

PFOL02010

### CATIE: Triglicéridos Posprandiales (Inicio a 3 Meses)



La evidencia sugiere que la aterosclerosis puede ser un fenómeno posprandial en el que los TG unidos a lipoproteínas pequeñas penetran la íntima rápidamente. Los triglicéridos posprandiales > 177 mg/dL están asociados a mayor riesgo cardiovascular.

T 2-4 horas después de la ingesta

\* la dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada

Sansal S et al. JAMA 2007;298:309-316; Freiberg JJ et al. JAMA 2008;300:2142-2152; Meyer J et al. Schizophr Res 2008;103:104 - 109

PFOL02010

### EUFEST: Eventos Adversos Emergentes en Pacientes con Primer Episodio Psicótico

Evento adverso (%)	HAL (n=73)	AMI (n=94)	OLZ (n=97)	QUE (n=85)	ZIP (n=68)	P
Parkinsonismo	34	17	6	11	16	<.0001
Distonía	1	3	0	1	3	NC
Acatisia	26	16	10	13	28	0.007
Aumento de peso (kg)	7.3	9.7	13.9	10.5	4.8	<0.001
Aumento de peso ≥ 7% desde el basal	53	63	86	65	37	0.053
Hiperglicemia	18	21	30	22	22	0.794
Hipercolesterolemia	45	45	56	28	53	0.276
Hipertrigliceridemia	39	36	39	26	31	0.908
Hiperprolactinemia	44	89	50	41	46	0.017

Kahn R et al. Lancet, 2009 March 29; 371: 1005-1007

PFOL02010

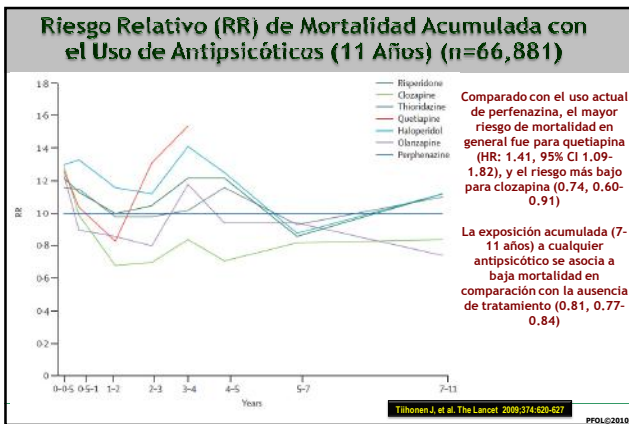
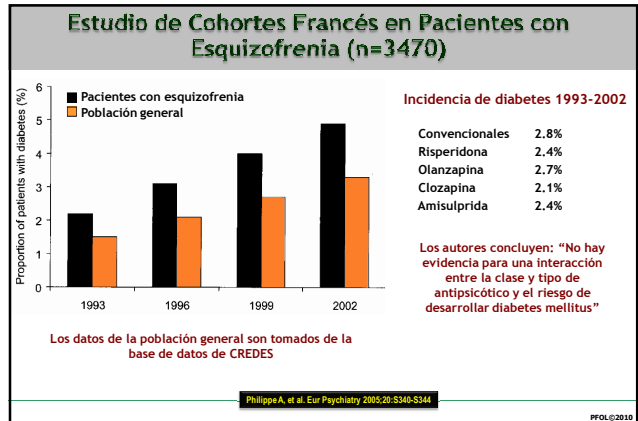
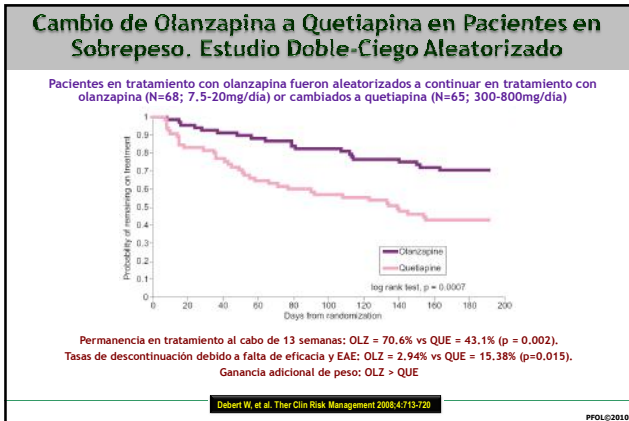
### CAFE: Eventos Adversos Emergentes (EAE)

	EAE Más Comunes	EAE versus Otros Grupos
Olanzapina	Somnolencia diurna (53,4%) Aumento de peso (51,1%) Insomnio (38,4%)	↓ Colesterol HDL vs. QUE & RIS
Risperidona	Somnolencia diurna (49,6%) Irregularidades menstruales (47,1%) Aumento de peso(41,4%)	Sialorrea vs. OLZ & QUE Ginecomastia vs. QUE
Quetiapina	Somnolencia diurna (57,5%) ↑ Horas de sueño (41,8%) Aumento de peso (40,3%)	Boca seca vs. OLZ & RIS Hipersomnia vs. RIS

Dosis modal diaria: Olanzapina = 11.7 mg; Quetiapina = 506 mg; Risperidona = 2.4 mg

McEvoy JP, et al. Am J Psychiatry 2007; 164: 1050-1060

PFOL02010



### Probabilidad de Ser Beneficiado o Afectado (LHH): CATIE Fase 1 - Olanzapina Como Comparador

	RIS		QUE		PER		ZIP					
	NNH	NNT	LHH	NNH	NNT	LHH	NNH	NNT				
GP ≥ 7% / HE	6.3	6.2	1.02	7.2	2.7	2.67	5.6	4.6	1.22	4.4	3.6	1.22
DxGPoM / HE	13.4	6.2	2.16	17.6	2.7	6.52	12.4	4.6	2.70	16.7	3.6	4.64

- ♦ LHH = NNH / NNT
- ♦ NNH = Ganancia de peso ≥ 7% (GP ≥ 7%) o discontinuación por aumento de peso o cambios metabólicos (DxGPoM)
- ♦ NNT = Hospitalizaciones evitadas (HE)

Adaptado de Citrome L & Stroup TS, Int J Clin Pract 2006;60:833-840

- ### Conclusiones - 1
- Los ASG no pueden considerarse un grupo homogéneo o una clase de medicamentos.
  - Según recientes meta-análisis existen diferencias en eficacia para esquizofrenia favoreciendo sólo a 4 ASG (clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona) vs. los APG.
  - En manía aguda (3 semanas) casi todos los eutimizantes fueron superiores al placebo. En depresión bipolar sólo quetiapina y olanzapina son superiores al placebo.
  - En cuanto al mantenimiento, las tasas de discontinuación son sólo más bajas para olanzapina cuando se comparan ASG vs APG en esquizofrenia

- ### Conclusiones - 2
- En TB, sólo olanzapina, litio y aripiprazol han demostrado ser eficaces en la prevención de manía aguda, mientras lamotrigina (y posiblemente valproato y quetiapina) lo ha demostrado en la prevención de depresiones bipolares.
  - En materia de tolerabilidad las diferencias entre los ASG son aún mayores: clozapina y olanzapina → ↑ de peso; risperidona y amisulprida → hiperprolactinemia y SEP leves; aripiprazol y ziprasidona → acatisia; quetiapina → sedación y ↑ peso moderado.
  - El cambio de antipsicóticos por eventos adversos manejables como el aumento de peso no está justificado y puede llevar a un riesgo significativo de abandonos por pérdida de la eficacia.
  - La elección de un antipsicótico/eutimizante depende del balance beneficio-riesgo y del perfil clínico de cada paciente.