

Estudios Multicéntricos Prospectivos En Esquizofrenia: ¿Son Más Efectivos Los Antipsicóticos De Segunda Generación (ASG) Que Los Convencionales?"

Jorge M Tamayo, MD, BMSS
 Profesor Psicofarmacología Universidad CES, Medellín, Colombia
 Profesor Psicofarmacología Universidad de Puerto Rico

Consecuencias Devastadoras de la Esquizofrenia

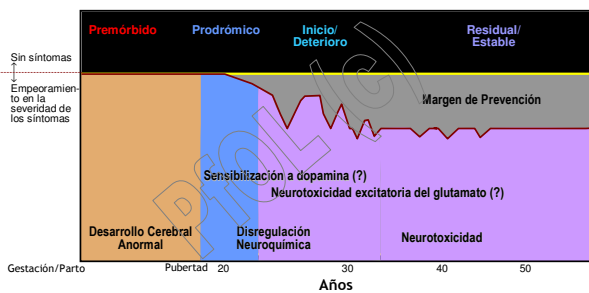
Dos años después del primer diagnóstico de esquizofrenia:

- 40% de los pacientes permanecen enfermos
- 46% experimentan una remisión apenas parcial
- Sólo el 13% de los pacientes logra la remisión completa
- 10-15% se encuentra en las cárceles
- 10-15% está sin hogar
- Hasta un 10% comete suicidio

Bromet EJ, et al. Biol Psychiatry 1999;46:871

PFOL02008

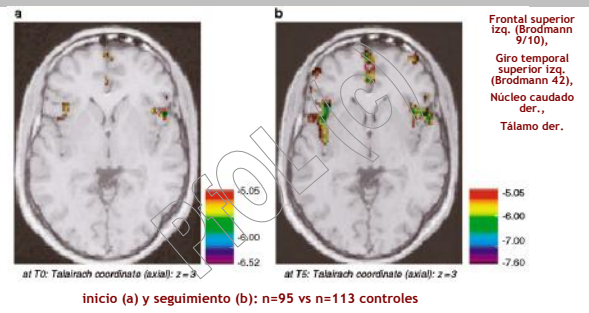
Progresión de la Enfermedad en Pacientes Esquizofrénicos Sin Tratamiento



Lieberman et al. Neuropsychopharmacology 1996;14:135-215; Lieberman et al. Biological Psychiatry, 2001; 50:884-937

PFOL02008

Disminución Focal de la Sustancia Gris en Pacientes con Esquizofrenia (5 Años) (RM)

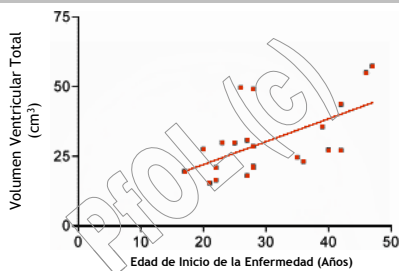


inicio (a) y seguimiento (b): n=95 vs n=113 controles

van Haren NEM et al. Neuropsychopharmacology 2007;32:2057-2066

PFOL02008

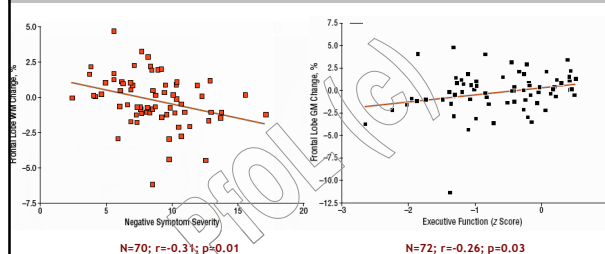
Alargamiento Progresivo del Volumen Ventricular en Esquizofrenia



Chance et al. Schizophr Res 2003;62:123-131

PFOL02008

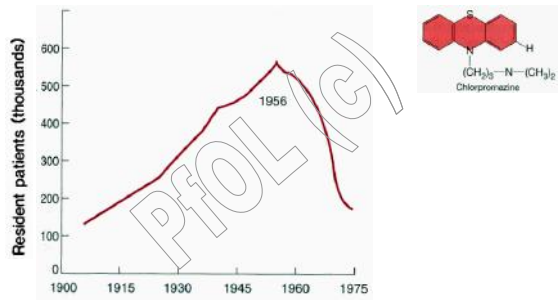
Cambios Cerebrales Estructurales Progresivos y Sintomatología en Esquizofrenia



Ho B-C et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60:585-594

PFOL02008

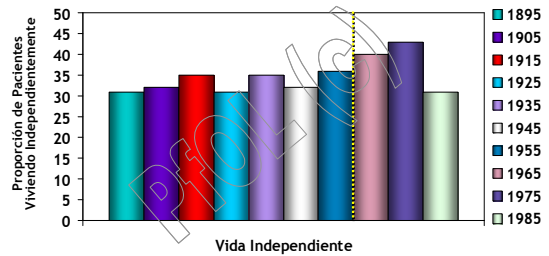
El Uso de Neurolépticos Disminuyó Dramáticamente las Tasas de Hospitalización de Pacientes con Esquizofrenia en EUA



Bassuk EL & Gerson S. Sci Am 1978;238:46

PFOL02008

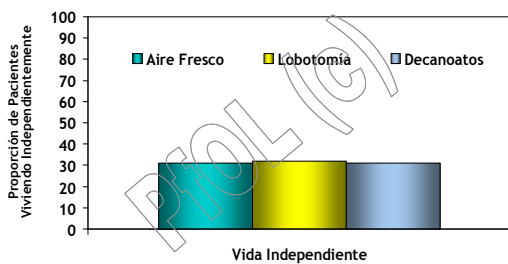
Sin Embargo la Capacidad de los Pacientes para Vivir Independientes no Cambió entre 1895 y 1979



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

PFOL02008

Tampoco la Introducción de los APG de Depósito Permitió un Mayor Porcentaje de Pacientes Viviendo Independientemente



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

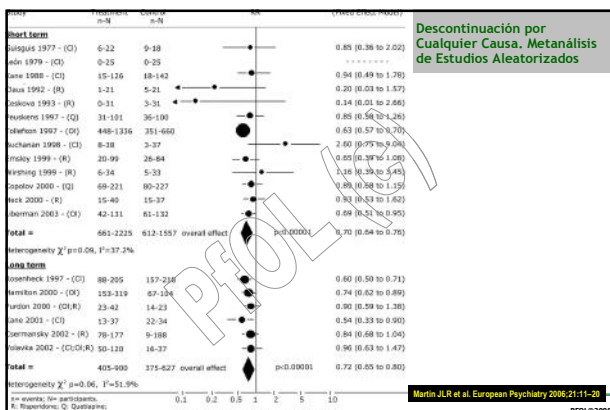
PFOL02008

Tratamiento a Largo Plazo de la Esquizofrenia. Existen Diferencias Entre los Antipsicóticos?

- Debate: ¿Son los ASG superiores a los APG en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia?¹⁻³
- Tiempo para discontinuación de la medicación por cualquier causa: la medida más importante de efectividad → engloba la opinión del clínico y el paciente sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del medicamento.⁴
- Varios estudios doble-ciego comparados con placebo → ASG se asocian a mayor tiempo para discontinuación que los APG,^{5,6} e incluso se describen diferencias significativas entre los ASG.⁷⁻¹⁰
- Sólo recientemente se ha explorado dicha diferencia en estudios naturalísticos con pacientes esquizofrénicos que son atendidos en diferentes escenarios.¹¹

1. Geddes J et al. BMJ 2000;321:1371-6; 2. Rosenheck R et al. JAMA 2003;290:2693-702; 3. Rosenheck RA. Psychiatr Serv 2005;56:85-92; 4. Stroup TS et al. Schizophr Bull 2003;29:15-31; 5. Rosenheck R. J Clin Psychiatry 2006;67:382-6; 6. Glick ID & Berg PH. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:149-7; 7. Santarasi B & Messeri A. Ann Pharmacother 2003;37:566-69; 8. Simpson GM. Am J Psychiatry 2004;161:1537-47; 9. Grier A. Am J Psychiatry 2005; 10. Kinon BJ. Biol Psychiatry 2003;53:696; 11. Gibson PJ, et al. Value Health 2004;7:22-39

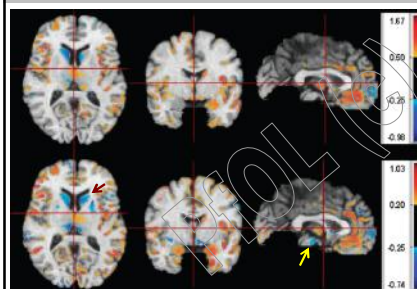
PFOL02008



Martin JL et al. European Psychiatry 2008;23:11-20

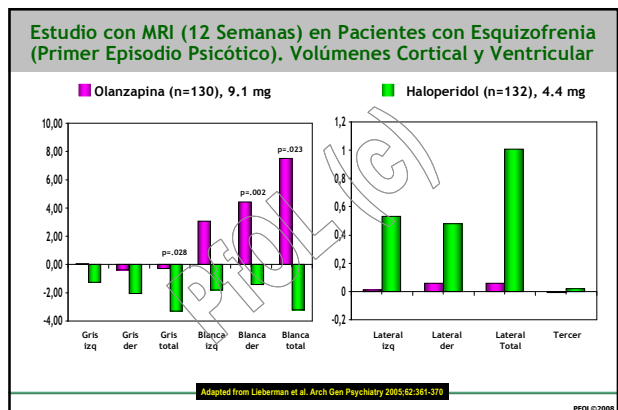
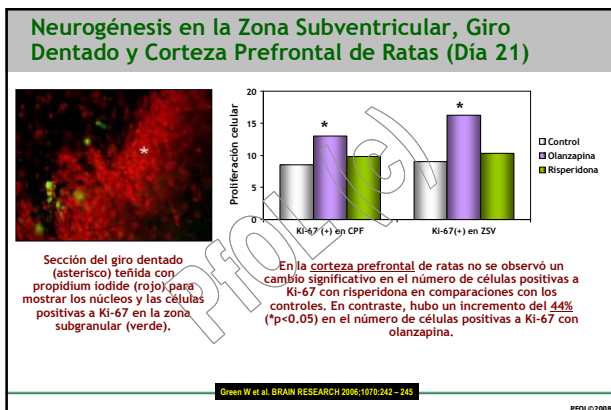
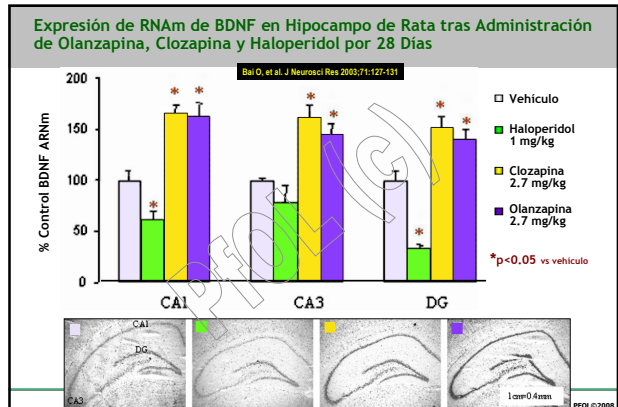
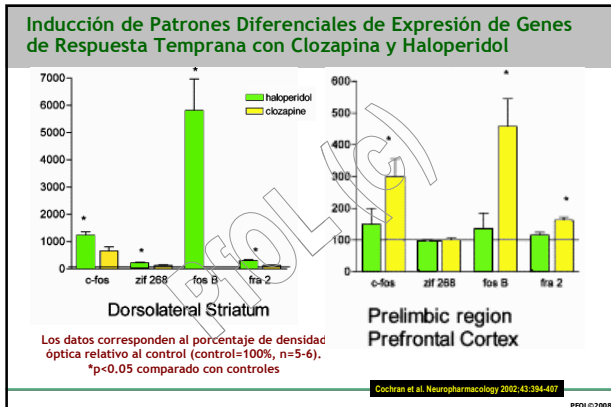
PFOL02008

Diferencias en Volumen en Pacientes con Esquizofrenia Con o Sin Tratamiento con APG



Davatzikos C et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:1216-1227

PFOL02008



Efectividad Relativa de los Antipsicóticos en Esquizofrenia (n=327). Estudio Naturalístico (Fase Aguda)

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

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

PFOL02008

- ### Consecuencias de las Recurrencias en Esquizofrenia
- Pérdida de logros funcionales
 - Pérdida de la autoestima
 - Daño potencial a sí mismo o a otros
 - Compromiso familiar y aislamiento
 - Incremento en los costos (visita a sala de emergencias, hospitalización, mayor número de consultas ambulatorias)
 - La enfermedad puede hacerse resistente al tratamiento
 - Dificultad mayor para lograr el nivel de control previo
 - Secuelas neurobiológicas potenciales
- Kane JM. *CNS Spectr* 2007;10 (suppl 1): Eaddy M, et al. *Clin Ther* 2005;27:263-272; Vieto D. *J Clin Psychol* 2005;66:24-28; Colom F, et al. *J Clin Psychol* 2000;61:549-555
- PFOL02008

Estudios Naturalísticos Prospectivos Multicéntricos en Esquizofrenia (Mantenimiento) - 1

Características	Estudio		
	CUTLASS ¹	SCAP ²	SOHO ³
Auspicio	National Health Service in the UK	Eli Lilly (USA)	Eli Lilly
Medida Eficacia 1 ^a	Puntaje total del Quality of Life Scale (QLS)	Adherencia: Medication Possession Ratio (MPR)	Recaida: ↑ 2 puntos en la CGI-5 en aquellos que logran remisión
Duración	52 semanas	3 años	3 años
Diseño	Aleatorizado, controlado	Naturalístico	Naturalístico
Tamaño Muestra	227	1028	18,629
Brazos de Tto	APG (118: 49% sulpiride) vs ASG (109)	Olanzapina (465), Risperidona (350), Quetiapina (178), Haloperidol/APG (534), Clozapina (114)	Región Intercontinental: Haloperidol (154), Olanzapina (2,049), Quetiapina (124), Risperidona (672), Clozapina (172)

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-1087; 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006; 6:4; 3. Haro JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:571-8

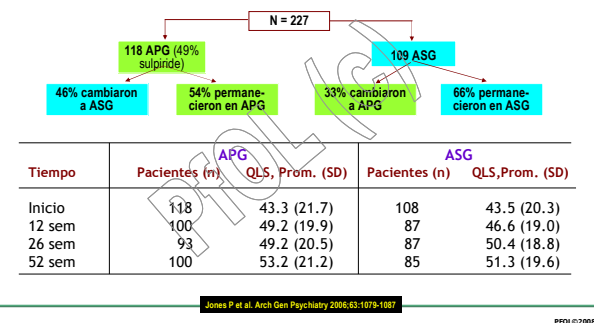
Estudios Naturalísticos Prospectivos Multicéntricos en Esquizofrenia (Mantenimiento) - 2

Características	Estudio		
	CATIE ¹	CAFE ²	EUFEST ³
Auspicio	National Mental Health Institute (USA)	AstraZeneca	AstraZeneca, Pfizer, Sanofi-Aventis
Medida Eficacia 1a	Tasa de discontinuación por cualquier causa	No-inferioridad en discontinuación por cualquier causa*	Tiempo de discontinuación por cualquier causa
Duración	18-36 meses	52 semanas	12 meses
Diseño	Aleatorizado, controlado, doble-ciego (ejc. Clozapina)*	Aleatorizado, controlado, doble-ciego	Aleatorizado, controlado
Tamaño Muestra	1,460	400	498
Brazos de Tto	Olanzapina (332), Risperidona (305), Quetiapina (309), Ziprasidona (165), Perfenazina (245)	olanzapina (133), quetiapina (134), risperidone (133)	Haloperidol (103), Amisulprida (104), Olanzapina (105), Quetiapina (104), Ziprasidona (82)

* Pacientes con DT (n=231) no fueron incluidos en perfenazina; **margen de No-inferioridad = 20%

1. Lieberman JA et al. NEJM 2005; 353:1209-1223; 2. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007; 164:1050-1060; 3. Kahn RS et al. Lancet 2008; 371:1085-97

CUTLASS: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study



CUTLASS: Limitaciones del Estudio

- Los financiadores del estudio (UK National Health Service Health) tienen conflictos de interés para mostrar que los APG son igualmente efectivos en esquizofrenia.
- Tamaño de muestra pequeño. Poder estadístico para detectar las diferencias en QLS de sólo 75%. Además, la diferencia propuesta de 5 puntos en la QLS es irrealista y la escala involucra alta subjetividad.
- Los pacientes que fueron a ASG estaban más gravemente enfermos, por más tiempo, tenían mayor número de admisiones previas y fueron referidos por pobre respuesta a APG.

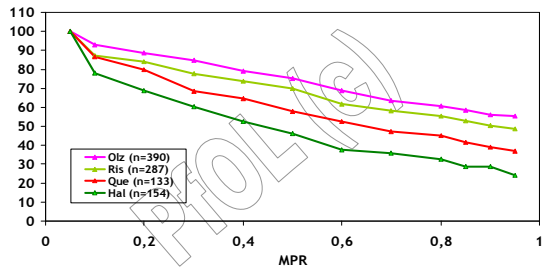
CUTLASS: Limitaciones del Estudio (2)

- Más pacientes que fueron a ASG fueron referidos por eventos adversos (impacto en la calidad de vida; 30% vs. 12%) y 44% habían recibido antipsicóticos de depósito previo (vs. 37%).
- Los resultados se atribuyeron al antipsicótico inicial independientemente si había cambiado de grupo (sólo se exigían 12 sem. en el AP inicial).
- La polifarmacia fue permitida y esto disminuye las posibilidades de observar diferencias entre los grupos.
- Características de los pacientes que impactan la calidad de vida como actividad laboral, estado marital y familiar no fueron registradas ni ajustadas.

SCAP: Schizophrenia Care and Assessment Program

- Descontinuación:** Tiempo hasta cambio de medicamento o primer abandono de terapia ≥ 30 días
- Dosis diarias promedio:**
 - clozapina = 364 mg/día
 - olanzapina = 14.0 mg/día
 - risperidona = 4.3 mg/día
 - quetiapina = 340 mg/día
 - ziprasidona = 108 mg/día
 - perfenazina = 14.8 mg/día
 - Haloperidol + anticolinérgicos = 10 mg/día

Porcentaje de Pacientes con Tasas de Posesión de Medicamentos (MPR) Acordes al Nivel Especificado



Olz vs. Ris: $p = 0.034$; Olz vs. Que: $p = 0.001$; Ris vs. Que: $p = 0.119$; (Olz, Ris, or Que) vs Hal: $p < 0.001$

Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:8

PFOL02008

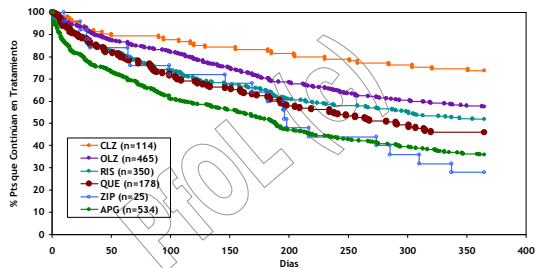
Impacto del Tiempo de Posesión de Medicamentos (MPR) en la Evolución de los Pacientes

- En el periodo de 2 años de seguimiento, los pacientes con bajo MPR (<0.85) tuvieron en comparación con los de alto MPR (>0.85):
 - 2.3 veces más problemas legales
 - 1.9 veces más hospitalizaciones psiquiátricas
 - 2.3 veces más tiempo para llegar a tener adecuada funcionalidad
 - 1.7 veces menos oportunidad de estar libres de síntomas depresivos
 - 2.1 veces menos satisfacción con sus vidas
 - 1.5 veces menos satisfacción con sus vidas sociales

Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:8

PFOL02008

SCAP: Pacientes que Continúan en Tratamiento Luego de 1 Año

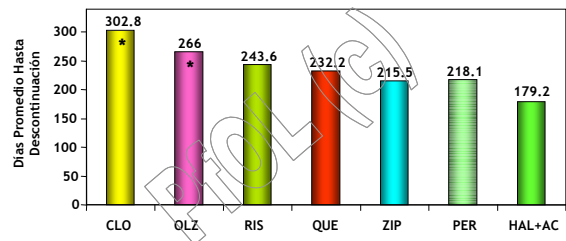


De los 1028 pacientes, 60% tuvieron un episodio; 26%, 2 episodios; 9%, 3 episodios; 5%, 4 o más episodios

Swartz, et al. Schizophr Bull 2005;31:551

PFOL02008

SCAP: Tiempo Promedio para Descontinuación por Cualquier Causa



* $p < 0.05$ vs. Perfenazina

Swartz, et al. Schizophr Bull 2005;31:551

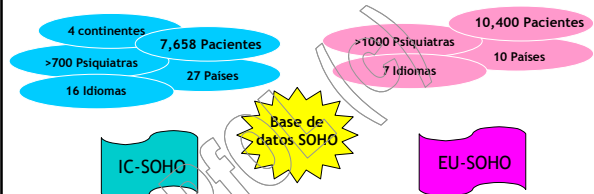
PFOL02008

SCAP: Limitaciones del Estudio

- Financiado, diseñado, implementado y analizado por una compañía farmacéutica (Lilly).
- Sesgo potencial por falta de aleatorización que refleja las preferencias del médico y el paciente por determinada medicación.
- Potencial "sesgo de disponibilidad" de medicamentos según las fechas de lanzamiento en EUA.
- Bajo poder de muestra para perfenazina por baja tasa de utilización del antipsicótico en EUA.

PFOL02008

SOHO: Schizophrenia Outpatient Health Outcomes. El Más Grande Estudio Naturalístico en Esquizofrenia



Bitter I et al. Eur Neuropsychopharmacol 2006;18:179-180; Haro JM, et al. Acta Psychiatr Scand 2003;107:222-232

PFOL02008

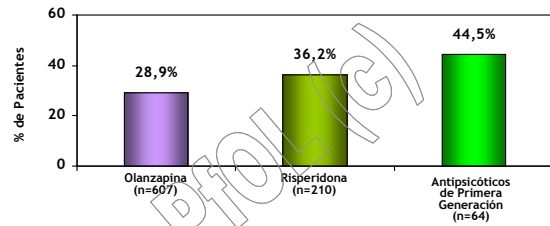
Dosis Promedio al inicio y a los 3 Años (EU-SOHO)

Medicamento	Inicio		36 Meses (Completadores)	
	N	Dosis promedio (SD) mg/d	N	Dosis promedio (SD) mg/d
Olanzapina	3335	10.8 (5.3)	2072	12.2 (6.4)
Risperidona	1244	4.3 (2.3)	694	4.8 (2.8)
Quetiapina	472	247.2 (174.6)	143	439.5 (242.6)
Amisulprida	185	347.3 (243.2)	83	439.2 (283.0)
Clozapina	215	154.1 (124.5)	141	256.5 (153.7)

Haro JM et al. J Clin Psychopharmacology 2006; 26: 571-578

PFOL02008

SOHO: Tasas y Riesgo de Descontinuación a los 36 Meses en Pacientes Sin Tratamiento Previo



Riesgo de discontinuación (HR) con APG versus:

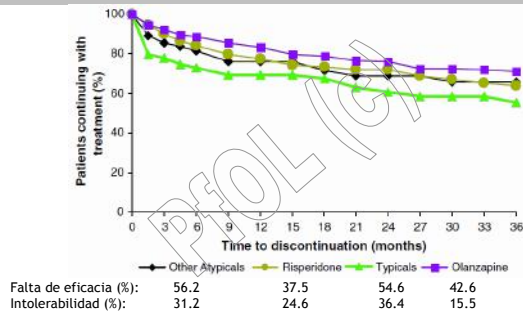
Olanzapina: 1.75 (95% CI 1.11, 2.78)

Risperidona: 1.36 (95% CI 1.02, 1.82)

Haro JM et al. J Psychiatr Res 2008. In Press

PFOL02008

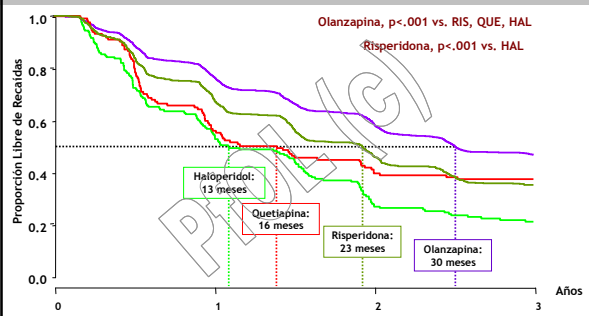
SOHO: Tiempo Promedio para Descontinuación por Cualquier Causa (Pacientes Sin Tratamiento Previo)



Haro JM et al. J Psychiatr Res 2008. In Press

PFOL02008

Tiempo Promedio para Descontinuación por Cualquier Causa (IC-SOHO)



Dossenbach M. Presented at APA Meeting, Chicago, 2006

PFOL02008

SOHO: Limitaciones del Estudio

- Financiado, diseñado, implementado y analizado por una compañía farmacéutica (Lilly).
- Sesgo potencial por falta de aleatorización.
- Potencial "sesgo de disponibilidad" de medicamentos.
- Mejoría clínica y evaluación sistemática de eventos adversos sólo por medio de la Impresión Clínica Global.
- La mitad de los pacientes ingresa a olanzapina por diseño del protocolo.

PFOL02008

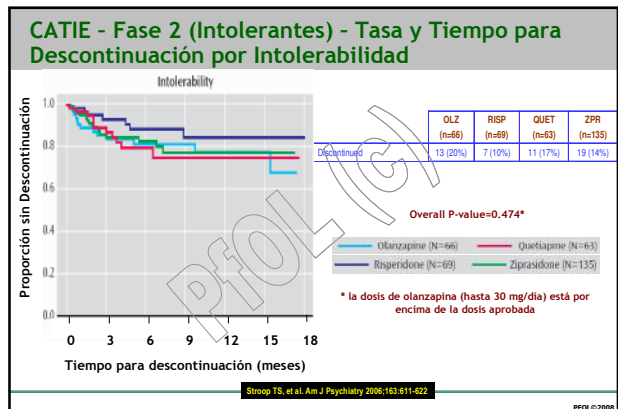
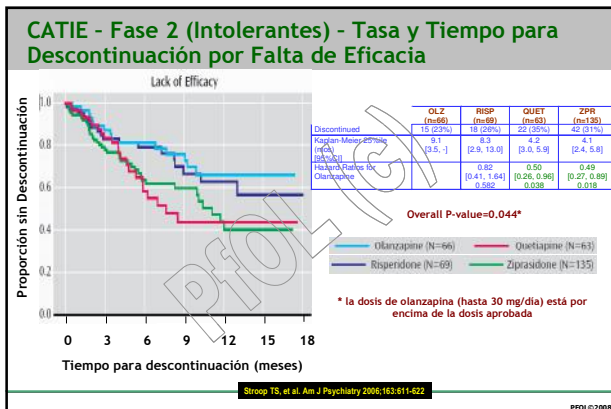
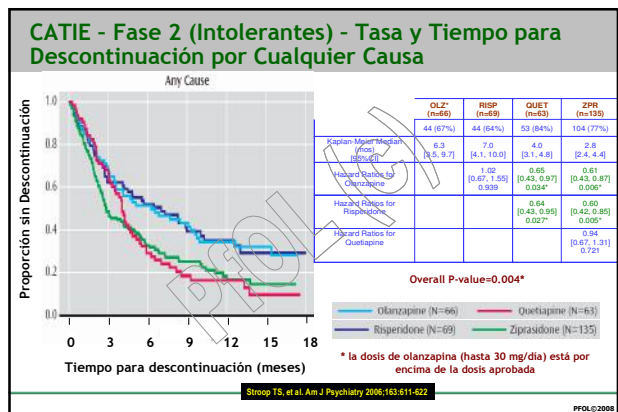
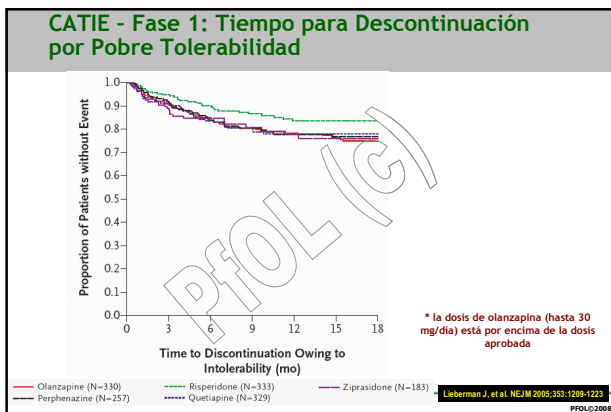
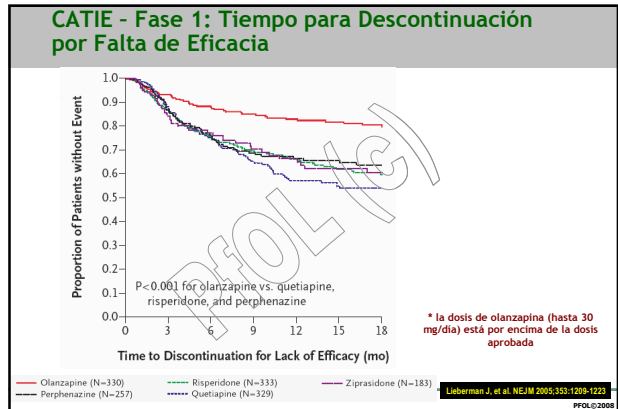
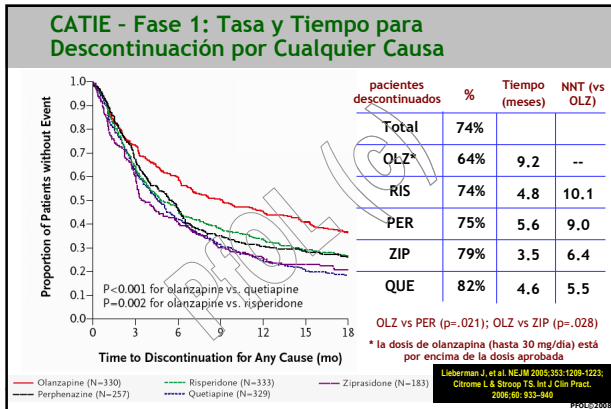
CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness. Antipsicóticos en Fase 1 y Dosis

Medicamentos (n)	Rango de dosis - mg/día	Dosis Modal Promedio - mg/día/total	No. de pacientes (%) recibiendo dosis máximas
Olanzapina (332)*	7.5 - 30	20.1	124 (40)
Risperidona (305)	1.5 - 6	3.9	122 (40)
Quetiapina (309)	200 - 800	543.4	137 (44)
Ziprasidona (165)	40 - 160	112.8	80 (48)
Perfenazina (245)	8 - 32	20.8	98 (40)

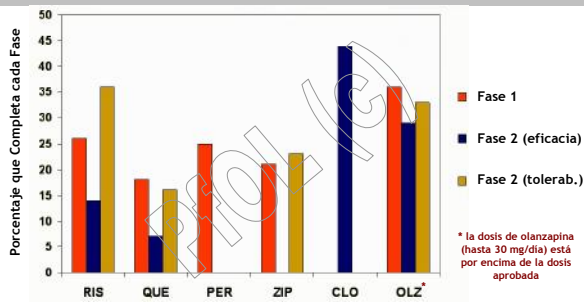
* La dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada

Stroup TS et al. Schizophrenia Bulletin 2003;29:15-31

PFOL02008



CATIE - Porcentaje de Completadores en Fases 1 y 2



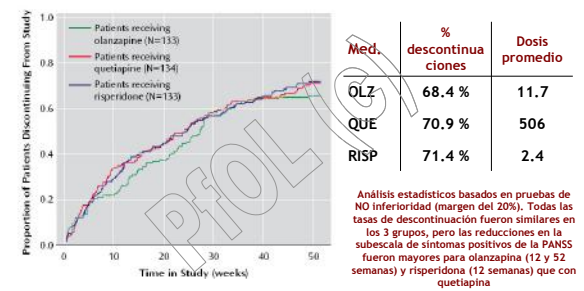
Lieberman JA, et al. N Engl J Med 2005;253:1208-1223; McEvoy JP et al. Am J Psychiatry 2006;163:600-610; Stroup TS et al. Am J Psychiatry 2006;163:611-622

CATIE: Limitaciones del Estudio

- Ningún paciente con discinesia tardía (n=231) fue asignado a Perfenazina, disminuyendo el poder estadístico (76% vs. 85%), limitando la generalizabilidad de los resultados e interfiriendo con otros resultados por el impacto de la DT en otras áreas.
- Tamaño de muestra para ziprasidona muy pequeño (58%) en fase 1 por aprobación del medicamento posterior al inicio del estudio.
- En general la muestra inicial para cada producto es pequeña para el tipo de medida de efectividad primaria y la duración del estudio en cada fase. El poder estadístico de la comparación entre OLZ y PER, por ejemplo, se reduce a sólo 68%, dificultando la observación de diferencias entre los 2 grupos.
- Sólo los pacientes expuestos a OLZ recibieron dosis mayores a las recomendadas por el inserto dificultando la valoración de las diferencias en discontinuación y/o eventos adversos.

PFOL02008

CAFE: Comparison of Atypicals for First-Episode Psychosis. Descontinuación por Cualquier Causa



Análisis estadísticos basados en pruebas de NO inferioridad (margen del 20%). Todas las tasas de discontinuación fueron similares en los 3 grupos, pero las reducciones en la subescala de síntomas positivos de la PANSS fueron mayores para olanzapina (12 y 52 semanas) y risperidona (12 semanas) que con quetiapina

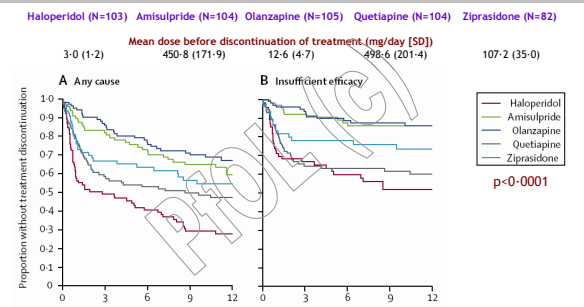
McEvoy J et al. Am J Psychiatry 2007; 164: 1050-1060

CAFE: Limitaciones del Estudio

- La proporción de dosis promedio de olanzapina y risperidona respecto a quetiapina es sustancialmente diferente respecto a los otros estudios prospectivos aquí discutidos. Los autores argumentan que para un primer episodio psicótico son apropiadas.
- Las bajas dosis de risperidona no permiten sacar conclusiones sobre diferencias en eventos extrapiramidales.
- Las dosis de olanzapina y risperidona se fraccionaron durante el día (para preservar el doble-ciego) incrementando los riesgos de sedación y otros eventos adversos.
- Las pruebas de NO inferioridad con un margen de hasta un 20% no son realistas respecto a las tasas de discontinuación observadas regularmente en estudios a largo plazo con esquizofrénicos.
- Las altas tasas de discontinuaciones al cabo de 1 año en los 3 grupos de tratamiento (la mayoría por decisión del paciente) impiden observar diferencias significativas por pérdida del poder estadístico.

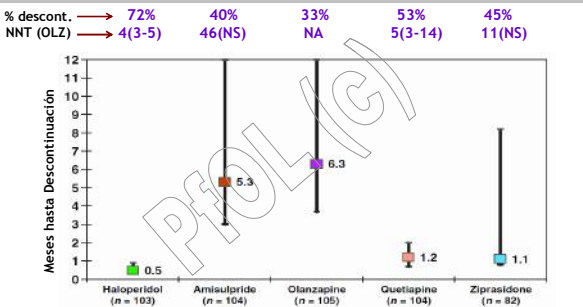
PFOL02008

EUFEST: European First Episode Schizophrenia Trial. Descontinuación por Cualquier Causa o Falta de Eficacia

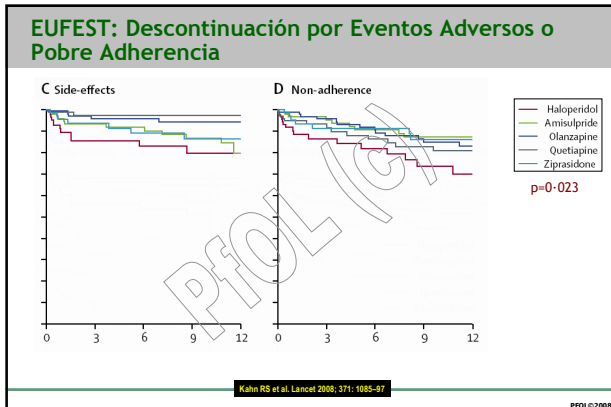


Kahn RS et al. Lancet 2008; 371: 1085-97

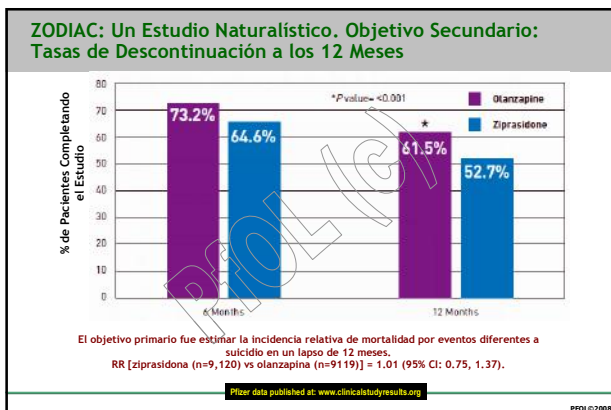
EUFEST: Tasa, Tiempo y Riesgo de Descontinuación por Cualquier Causa



Crome L. Int J Clin Pract 2008;62:637-640



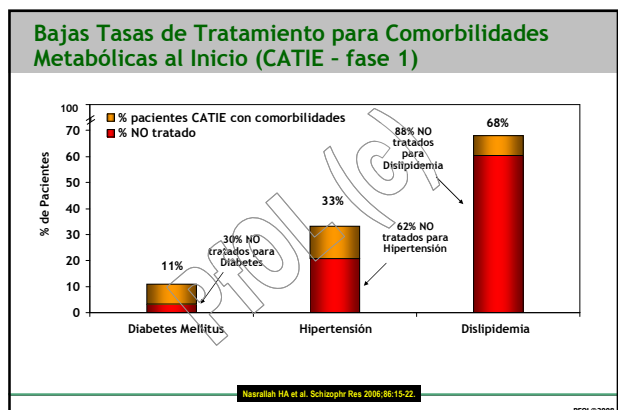
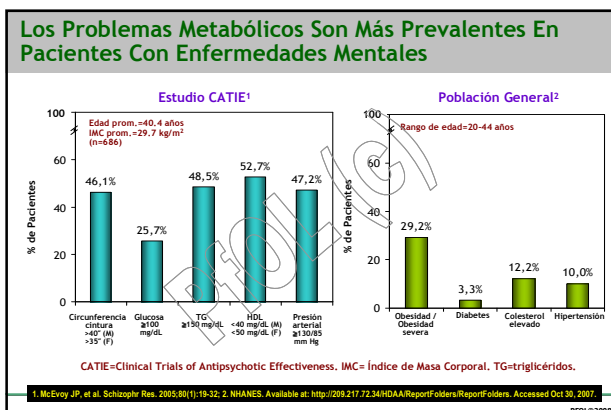
- ### EUFEST - Limitaciones del Estudio
- Existe una clara discrepancia entre la interpretación de los autores (sugiriendo que no hay diferencias entre los APG y los ASG) y los resultados del estudio, basándose en los análisis secundarios [reducción similar (#60%) en síntomas] y desconociendo el objetivo primario definido *a priori*: el tiempo para discontinuación.
 - La reducción de síntomas se basa en los datos de los pacientes antes de la discontinuación desconociendo que la mitad del 72% de pacientes que discontinuaron en haloperidol lo hicieron por falta de eficacia.
 - Los autores concluyen que las tasas de hospitalización fueron similares entre los grupos de tratamiento (7-23%), pero los autores ajustaron este hallazgo según otras variables (exc. país de residencia).
 - Si bien los autores proclaman que el estudio es independiente, dependió en su totalidad de la financiación de Astra Zeneca, Pfizer y Sanofi-Aventis.

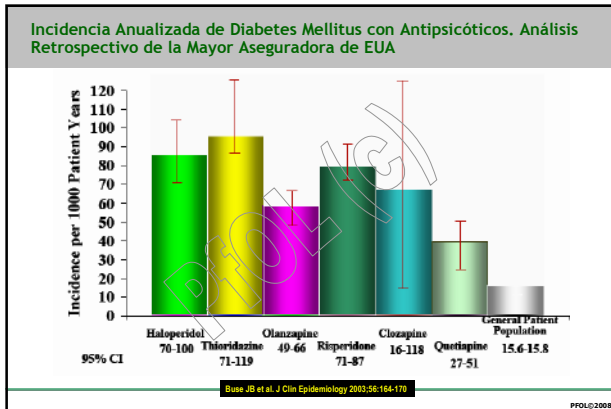


En el Tratamiento de Pacientes con Enfermedades Mentales Debemos Volver al Uso del Balance Beneficio-Riesgo

Factores a considerar:

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





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

PFOL02008

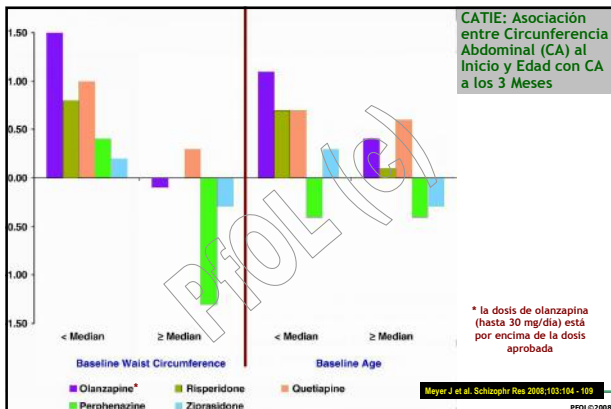
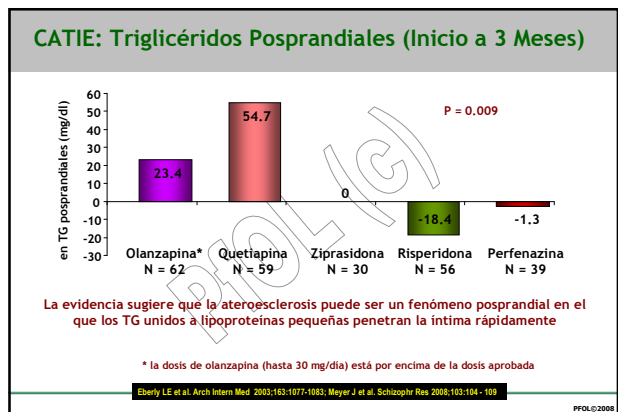
CATIE: Peso y Parámetros Metabólicos (Fase I)

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):1209-1223

PFOL02008



CATIE: Prolongación del QTc

Evaluación	OLZ* (N=336)	QUET (N=337)	RIS (N=342)	PER (N=261)	ZIP (N=185)	p-Value
Cambio promedio en QTc (mseg) desde el Inicio (LOCF)	1.2	5.9	0.2	1.4	1.3	0.25
Aparición de Prolongación del QTc con el Tratamiento (n - %)	0	6 (3%)	7 (3%)	2 (1%)	2 (1%)	0.03

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

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

PFOL02008

CATIE: Ruta de Tolerabilidad (Fase 2): Eventos Adversos

Eventos adversos (%)	OLZ* (n = 108)	RISP (n = 104)	QUET (n = 95)	ZIPRA (n = 137)	p
Insomnio	13%	23%	16%	31%	< .001
Hipersomnia/somnolencia	28%	22%	23%	13%	.314
Sint. anticolinérgicos	21%	21%	27%	17%	.11
Eventos adversos sexuales	17%	29%	11%	15%	.042
Ginecomastia / Galactorrea	1%	5%	0%	1%	.034
Hipotensión ortostática	7%	6%	13%	4%	.042
Diskinesia tardia	9%	8%	17%	10%	.166
Acatisia	6%	3%	6%	5%	.526
Parkinsonismo	4%	12%	7%	4%	.171
Aumento de peso ≥ 7 %	27%	13%	13%	6%	.009

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

Stroop TS, et al. Am J Psychiatry 2006;163:811-822.

PFOL02008

CATIE (Fase 2 - Grupo Tolerabilidad): Cambio en Parámetros de Laboratorio

Parámetro	OLZ* (n=108)	RISP (n=104)	QUET (n=95)	ZPR (n=137)	P-value
Cambio promedio Glicemia (mg/dL)	14.8	8.4	-0.2	-1.1	0.134
Cambio promedio de HbA1C (%)	0.52	0.10	0.23	0.09	0.872
Cambio promedio de Colesterol (mg/dL)	17.9	-2.6	4.8	-12.5	<0.001
Cambio promedio de Triglicéridos (mg/dL)	69.6	-27.7	15.5	-29.1	<0.001
Prolactina (ng/mL)	-5.1	22.0	-8.3	-3.6	<0.001

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

Stroop TS, et al. Am J Psychiatry 2006;163:811-822.

PFOL02008

SOHO: Eventos Adversos (Pacientes Sin Tratamiento Previo)

Evento (%)	Olanzapina	Risperidona	Otros ASG	APG
SEP	6.4	29.7	25.0	24.5
Discinesia t.	1.4	4.6	6.8	6.1
↓libido/impotencia	41.1	56.4	54.5	63.3
Por ↑ prolactina*	8.0	15.9	15.9	10.2
↑peso ≥7%	44.1	38.6	36.0	17.2
Odds ratio (95% CI) vs olanzapina				
SEP	1	6.44 (3.74-11.08)	3.32 (1.41-7.80)	5.80 (2.60-12.9)
Discinesia t.	1	2.93 (0.68-12.62)	4.26 (0.73-24.9)	3.41 (0.53-22.2)
↓libido/impotencia	1	1.69 (1.24-2.29)	1.68 (0.95-2.96)	2.52 (1.49-4.29)
Por ↑ prolactina*	1	2.45 (1.38-4.35)	3.92 (1.54-9.95)	1.89 (0.64-5.53)
↑peso ≥7%	1	0.70 (0.50-0.96)	1.01 (0.57-1.81)	0.47 (0.24-0.92)

*Amenorrea/galactorrea/ginecomastia

Haro JM et al. J Psychiatr Res 2008. In Press

PFOL02008

CAFÉ: Eventos Adversos Emergentes

Evento adverso (%)	OLZ (n=134)	QUE (n=133)	RIS (n=133)
Somnolencia diurna	53.4	57.5	49.6
Aumento de peso	51.1	40.3	41.4
Aumento de horas de sueño	33.8	41.8	27.1
Insomnio	38.4	29.1	33.8
Irregularidades menstruales	31.3	23.8	47.1
Disminución impulso sexual	27.8	26.1	27.1
Acinesia	24.1	24.6	27.1
Boca seca	21.8	34.3	15.8
Acatisia	20.3	18.7	22.6
Mareo ortostático	11.3	19.4	12.8
Estreñimiento	8.3	11.9	13.5
Sialorrea	5.3	6.0	13.5

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

PFOL02008

CAFÉ: Peso y Parámetros Metabólicos (52 Semanas)

Parámetro	OLZ (N=37)	QUET (N=44)	RIS (N=37)	p-Value
Cambio de peso ≥7%	80%	50%	57.6%	<.05
Cambio de peso promedio (lbs)	24.4	12.5	14.5	<.001
Cambio promedio de Glicemia (mg/dL)	8.6	6.2	4.8	NS
Cambio promedio de Colesterol total (mg/dL)	15.7	25.2	11.4	<.05
Cambio promedio de Triglicéridos (mg/dL)	66.4	68.1	19.1	<.05
Cambio promedio de HDL (mg/dL)	-6.5	-3.6	-2.6	<.05
Prolactina (mg/dL)	-15.9	-18.7	12.1	<.001

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

PFOL02008

EUFEST: Eventos Adversos Emergentes

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
Distonia	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 Ret al. Lancet. 2008 March 29; 371: 1085-1087

PFOL02008

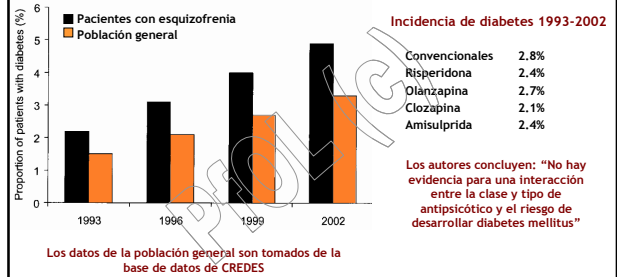
ZODIAC: Eventos Adversos Emergentes

Evento adverso (n)	OLZ (n=9,119)	ZIP (n=9,120)	P
IAM o arritmia fatal	15	24	NS
Hospitalización por arritmia	4	7	NS
Hospitalización por IAM	11	13	NS
Hospitalización por cetoacidosis diabética	5	5	NS
% pacientes con un evento adverso serio potencialmente fatal	12%	16.3%	NS

Pfizer data published at: www.clinicalstudyresults.org

PFOL02008

Estudio de Cohortes Francés en Pacientes con Esquizofrenia



Philippe A. et al. Eur Psychiatry 2005;20:S340-S344

PFOL02008

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

Fármaco	SCAP ²	IC SOHO ^{3†}	CATIE ⁴	CAFE ^{5†}	EUFEST ⁶
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 [‡]	--	79	--	45
Perfenazina	64.0	--	75 [‡]	--	--
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 discontinuación; † margen de No-inferioridad = 20%; CULASS¹ no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-087; 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

PFOL02008

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

Fármaco	SCAP ²	IC SOHO ^{3†}	CATIE ⁴	CAFE ^{5†}	EUFEST ⁶
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 [§]	--	3.5	--	1.1
Perfenazina	7.3	--	5.6 [‡]	--	--
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 discontinuación; † margen de No-inferioridad = 20%; CULASS¹ no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-087; 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

PFOL02008