

## Tratamiento de la Esquizofrenia: Estado del Arte

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

### Progresión de la Enfermedad en Pacientes Esquizofrénicos SIN Tratamiento

The diagram illustrates the progression of schizophrenia in untreated patients across four stages: Premórbido, Prodrómico, Inicio/Deterioro, and Residual/Estable. A 'Margen de Prevención' (margin of prevention) line is shown, indicating the point where intervention might be most effective. Key biological processes are associated with each stage: 'Desarrollo Cerebral Anormal' (Abnormal Brain Development) in the premórbido stage, 'Disregulación Neuroquímica' (Neurochemical Dysregulation) in the prodrómico stage, and 'Neurodegeneración (?)' (Neurodegeneration?) in the inicio/deterioro stage. The residual/estable stage is characterized by a 'Margen de Prevención' that has been significantly reduced. The x-axis represents 'Años' (Years) from Gestación/Parto (Pregnancy/Parturition) to 50 years of age.

Liberman et al., *Neuropsychopharmacology* 1996;14:135-215; Liberman et al. *Biological Psychiatry* 2001; 50:884-897

PFOL©2009

### Relación Entre Cambio en Volumen de Sustancia Gris y Evolución Clínica (5 Años)

Two scatter plots illustrating the relationship between grey matter decrease and clinical evolution over a 5-year period. The left plot shows 'Grey matter decrease (T0-T1) in ml' on the y-axis (ranging from -80.00 to 40.00) versus 'Negative symptoms T5' on the x-axis (ranging from 5 to 35). A negative correlation is indicated by a downward-sloping red line. The right plot shows 'Grey matter decrease (T0-T1) in ml' on the y-axis (ranging from -80.00 to 40.00) versus 'Living independently, no=0/yes=1' on the x-axis (0 and 1). The data points are clustered around the x-axis, suggesting minimal change in living independently status.

Cahn et al. *Br J Psychiatry* 2006;189:381-382

PFOL©2009

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

A line graph showing the number of resident patients with schizophrenia in the USA from 1900 to 1975. The y-axis is 'Resident patients (thousands)' (0 to 600) and the x-axis is 'Year' (1900 to 1975). The number of patients rises steadily from 1900, peaking at 560,000 in 1956, and then declines sharply to approximately 150,000 by 1975. A chemical structure of Chlorpromazine is shown to the right of the graph.

En tan sólo 8 meses, aproximadamente 2 millones de pacientes habían recibido clorpromazina

Bassek EL & Gerson S. *Sci Am* 1978;238:46-53

PFOL©2009

### Sin Embargo la Capacidad de los Pacientes para Vivir Independientes no Cambió entre 1895 y 1991

A bar chart showing the proportion of patients living independently from 1895 to 1985. The y-axis is 'Proporción de Pacientes Viviendo Independientemente' (0 to 50) and the x-axis is 'Vida Independiente' (1895, 1905, 1915, 1925, 1935, 1945, 1955, 1965, 1975, 1985). The proportion of patients living independently remains relatively stable, fluctuating between approximately 30% and 45% over the period.

320 estudios, n = 51,800

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

PFOL©2009

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

A bar chart showing the proportion of patients living independently for three treatments: Aire Fresco, Lobotomía, and Decanoatos. The y-axis is 'Proporción de Pacientes Viviendo Independientemente' (0 to 100) and the x-axis is 'Vida Independiente'. The proportions are similar, with Aire Fresco at approximately 30%, Lobotomía at approximately 35%, and Decanoatos at approximately 30%.

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

PFOL©2009

## Pero Podrían 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, son ahora mucho más importantes de lo que fueron en otra época, ya que 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, 1989; 2. Kane JM et al. *Schizophr Res* 1996; 18:127-33. Kane JM et al. *Psychopharmacology* 1985; 2(suppl):72-78; 4. Haddad PM & Wreck A. *Drugs* 2004; 64:229-2314; 5. Meaney AM et al. *Br J Psychiatry* 2004; 184:503-508

PFOL02009

## 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

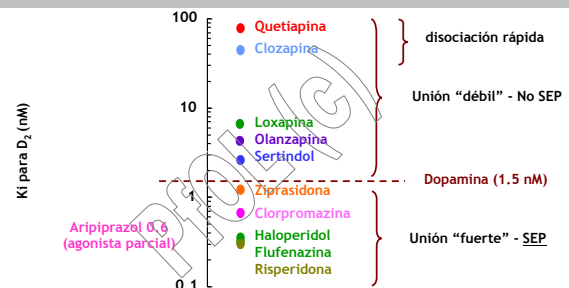
PFOL02009

## Hipótesis Dopaminérgica (DA) de la Esquizofrenia

- Los agonistas dopaminérgicos producen síntomas psicóticos en sujetos normales o en esquizofrénicos
- Los antipsicóticos antagonizan de una u otra forma los receptores D2
- Existe evidencia de un incremento en la neurotransmisión DA mesolímbica ante situaciones de estrés en pacientes con esquizofrenia
- El exceso de dopamina puede contribuir al estrés oxidativo y a la formación de radicales libres que facilitan los procesos neurodegenerativos de la enfermedad

PFOL02009

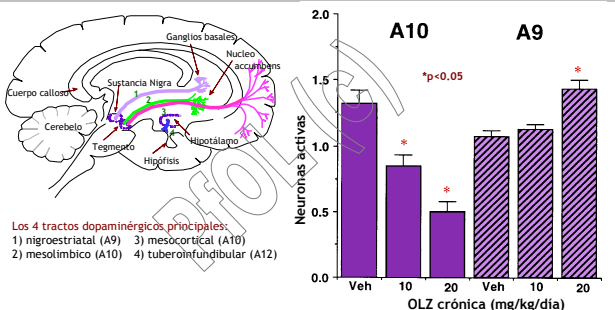
## Unión Relativa de los Antipsicóticos a Receptores D<sub>2</sub>



Semien P et al. *Mol Psychiatry* 1998; 3:123-134. Lewin C et al. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20:512-27. Corbasi R et al. *CNS Drug Reviews* 1997; 3:123-47. Panti L et al. *Eur Psychiatry* 2007; 22:257-275

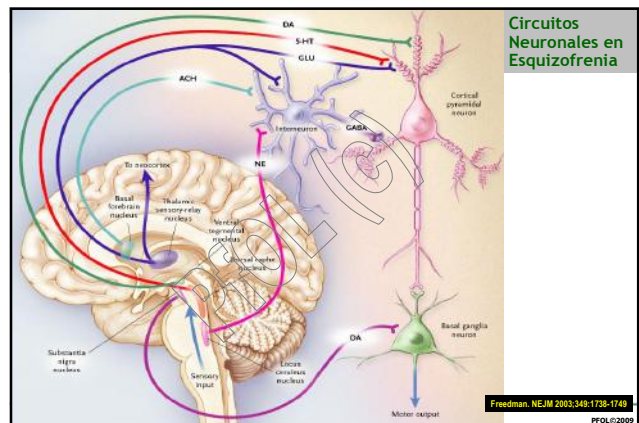
PFOL02009

## Acción Diferencial de Olanzapina Sobre Vías Dopaminérgicas A9 y A10



Stockton ME & Rasmussen K. *Neuropsychopharmacol* 1996; 14:97-104

PFOL02009



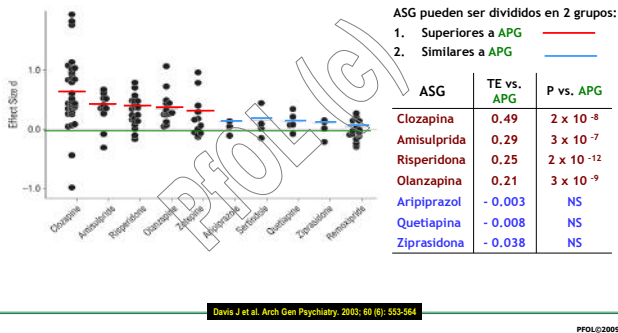
## Circuitos Neuronales en Esquizofrenia

Freedman. *NEJM* 2003; 348:1728-1749

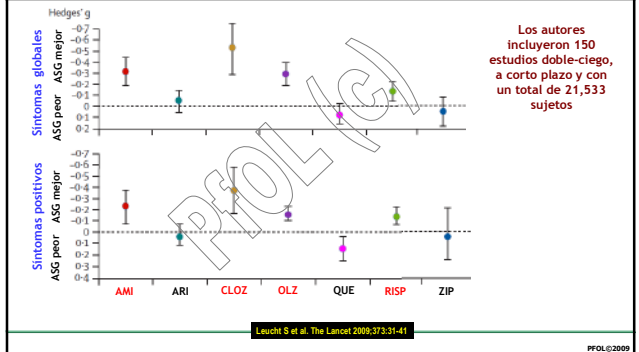
PFOL02009



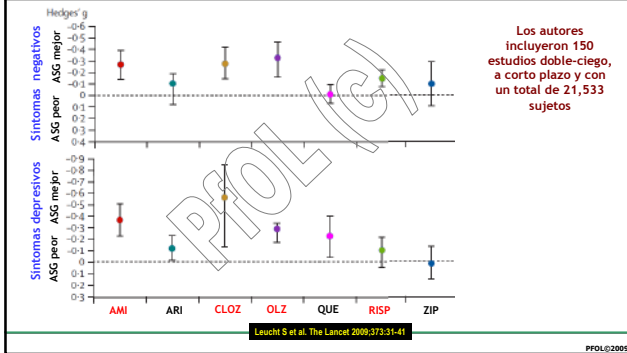
### Meta-Análisis sobre el Tamaño de Efecto de los ASG vs. APG en Esquizofrenia (Fase Aguda)



### Comparación de ASG vs APG en Diferentes Medidas de Eficacia (Meta-Análisis) - 1



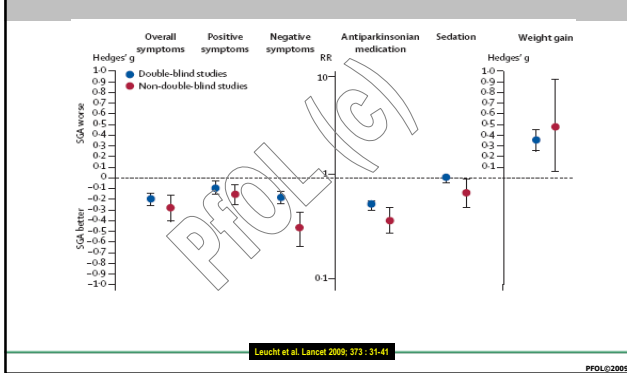
### Comparación de ASG vs APG en Diferentes Medidas de Eficacia (Meta-Análisis) - 2



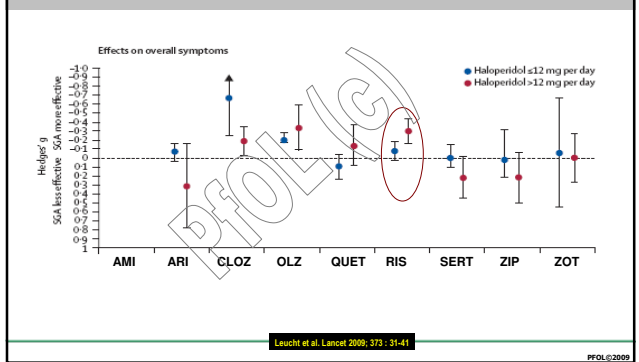
### ASG vs APG - Efectos del Auspicio de la Industria

- 24% de los estudios fueron clasificados como no auspiciados por la industria.
  - Para clozapina el tamaño del efecto para síntomas generales se redujo (aunque aún significativo) a -0.22 cuando se excluyó los estudios auspiciados por la industria comparado con -0.52 cuando todos los estudios fueron incluidos.
  - Risperidona no fue significativamente más efectivo que los APG para el cambio global de los síntomas cuando los estudios auspiciados por la industria fueron excluidos.
  - Los resultados para olanzapina y quetiapina no cambiaron con respecto al auspicio.
- Leucht et al. Lancet 2009; 373: 31-41

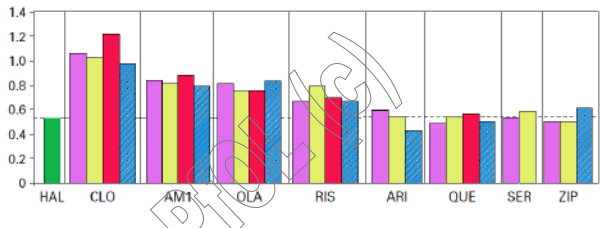
### Estudios Doble Ciego vs. Abiertos - ASG vs APG



### Efectos de la Dosis de Haloperidol Sobre la Eficacia General



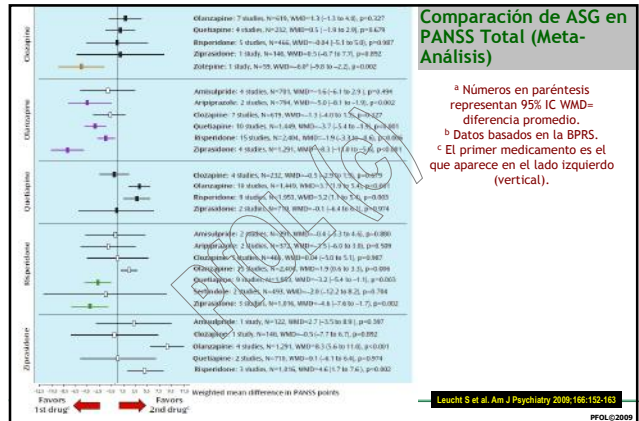
### Meta-Análisis sobre Uso de Antipsicóticos en Esquizofrenia. Pertenecen los ASG a una Categoría Homogénea?



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; In press

PFOL02009



### Comparación de ASG en PANSS Total (Meta-Análisis)

<sup>a</sup> Números en paréntesis representan 95% IC WMD= diferencia promedio.  
<sup>b</sup> Datos basados en la BPRS.  
<sup>c</sup> El primer medicamento es el que aparece en el lado izquierdo (vertical).

Leucht S et al. Am J Psychiatry 2009; 166:152-163

PFOL02009

### Comparación Entre ASG. Análisis de Sensibilidad

- El análisis de meta-regresión no detectó diferencias significativas en duración del estudio, dosis de antipsicóticos, calidad del estudio
- Excluyendo los estudios auspiciados por las compañías farmacéuticas o excluyendo los estudios con un puntaje de calidad de Jadad <3, los resultados no cambiaron.
- No se encontró efecto significativo del auspicio con la excepción de clozapina vs. risperidona (coeficiente = 6.3 a favor de clozapina, p=0.015).

Leucht S et al. Am J Psychiatry 2009; 166:152-163

PFOL02009

### Diferencias Entre ASG en Pacientes con Primer Episodio o Refractoriedad al Tratamiento

#### Primer episodio

- Los 5 estudios clínicos realizados con pacientes en un primer episodio no muestran diferencias estadísticas entre los ASG.

#### Poblaciones resistentes al tratamiento

- Clozapina fue más efectiva que:
  - olanzapina (N=570, SMD = -0.2, 95% CI=-3.6 a 3.2),
  - risperidona (N=471, SMD = -1.3, 95% CI=-5.8 a 3.2)
  - ziprasidona (N=146, SMD = 0.5, 95% CI=-6.7 a 7.7).

Leucht S et al. Am J Psychiatry 2009; 166:152-163

PFOL02009

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

#### Comparación de Antipsicóticos

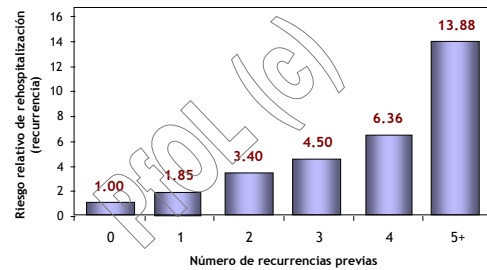
	Aripiprazol OR (95% CI)	P	Olanzapina OR (95% CI)	P	Quetiapina OR (95% CI)	P
Haloperidol	0.20 (0.07-0.57)	0.002				
Olanzapina	0.14 (0.04-0.47)	0.001				
Quetiapina	1.00 (0.45-2.24)	1.00	6.95 (2.14-22.60)	0.001		
Risperidona	0.25 (0.09-0.65)	0.005	1.72 (0.47-6.29)	0.41	0.24 (0.09-0.66)	0.005
Ziprasidona	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; 189:432-440

PFOL02009

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



Tiihonen J et al. BMJ 2006; 333(7561):224

PFOL02009

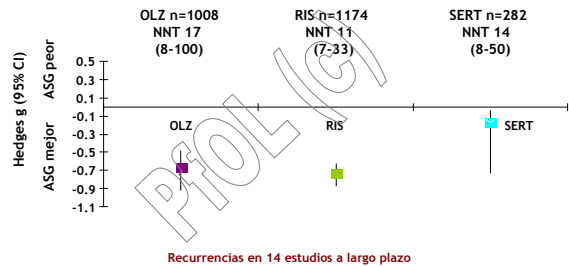
## Prevención de las Recurrencias con APG

- Otra revisión con 66 estudios (n > 4,000) mostró tasas acumuladas de recurrencia en el 53% de los que descontinuaban versus 16% de los que permanecían en tratamiento en un período de 6 a 10 meses Gilbert and colleagues (1995).<sup>2</sup>
- Una revisión reciente de Cochrane de 10 estudios de clorpromazina (n=1,042) mostró que la descontinuación del APG tiene un RR de recurrencia en las primeras 8 semanas de 6.76 (95% CI 3.37 to 13.54) y después de 6 meses de 1.70 (95% CI 1.44 to 2.01) (Alkhateeb et al., 2007).<sup>3</sup>
- Un meta-análisis de 35 estudios doble-ciego (n > 3,500) reportó una tasa de recurrencias del 55% con placebo versus 21% con APG. El número de pacientes sin recurrencias luego de la descontinuación del APG disminuye exponencialmente en una tasa de 10% por mes (Davis et al., 1993).<sup>1</sup>

1. Gilbert PL et al. Arch Gen Psychiatry 1995;52:173-188. 2. Alkhateeb H et al. Cochrane Library 2007, Issue 1. 3. Davis JM et al. J Clin Psychiatry 1993;54(suppl):24-30

PFOL022009

## Recurrencias: ASG vs APG. Meta-Análisis de Estudios Doble-Ciego a Largo Plazo



Leucht M. Lancet 2009; 373: 31-41

PFOL022009

## 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	64.0	--	75 <sup>†</sup>	--	--
Haloperidol		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%; CULASS<sup>5</sup> no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:1019-1027. 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:6. 3. Hare JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-8. 4. Lieberman JA et al. NEJM 2005;353:1209-1220. 5. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007;164:1950-1960. 6. Kahn RS et al. Lancet 2008;371 1085-97

PFOL022009

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

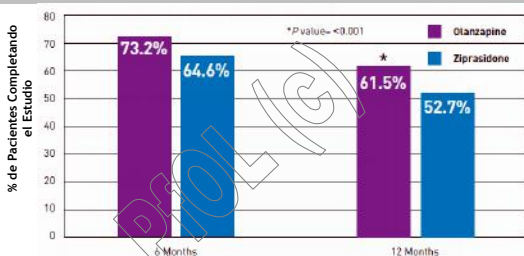
Fármaco	SCAP <sup>2</sup>	IC SOHO <sup>3</sup>	CATIE <sup>4</sup>	CAFE <sup>5</sup>	EUFEST <sup>6</sup>
Duración estudio	3 años	3 años	18 meses	52 sem.	12 sem.
Clozapina	10.1	--	--	--	--
Olanzapina	8.9	30	9.2*	7	6.3
Risperidona	8.1	23	4.8	6.2	--
Quetiapina	7.7	16	4.6	6.2	1.2
Ziprasidona	7.2 <sup>§</sup>	--	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 discontinuación; † margen de No-inferioridad = 20%; CULASS<sup>5</sup> no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:1019-1027. 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:6. 3. Hare JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-8. 4. Lieberman JA et al. NEJM 2005;353:1209-1220. 5. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007;164:1950-1960. 6. Kahn RS et al. Lancet 2008;371 1085-97

PFOL022009

## ZODIAC: Un Estudio Naturalístico. Objetivo Secundario: Tasas de Descontinuación a los 12 Meses



El objetivo primario fue estimar la incidencia relativa de mortalidad por eventos diferentes a suicidio en un lapso de 12 meses.  
RR [ziprasidona (n=9,120) vs olanzapina (n=9119)] = 1.01 (95% CI: 0.75, 1.37).

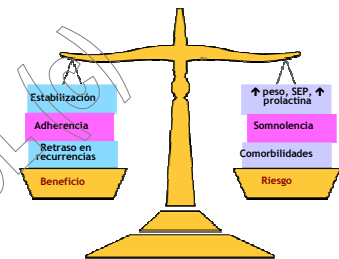
Pfizer data published at: www.clinicalstudyresults.org

PFOL022009

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

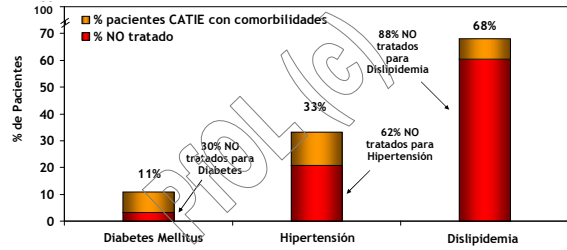
### Factores a considerar:

- ◆ 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



PFOL022009

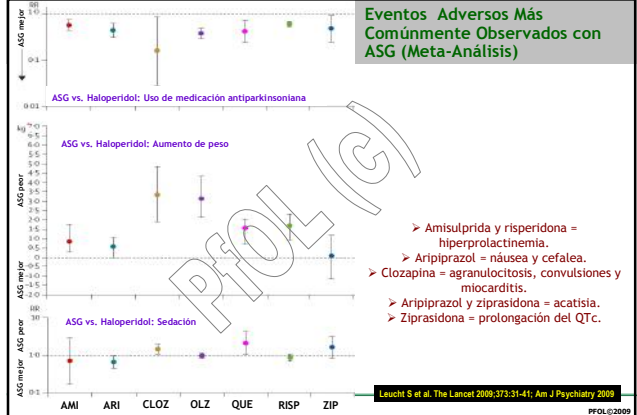
### Bajas Tasas de Tratamiento para Comorbilidades Metabólicas al Inicio (CATIE - fase 1)



Marelich HA et al. Schizophr Res 2006;86:15-22.

PFOL02009

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



PFOL02009

### 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
Sínt. 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

PFOL02009

### 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

PFOL02009

### 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
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, 2008 March 29; 371: 1085-1097

PFOL02009

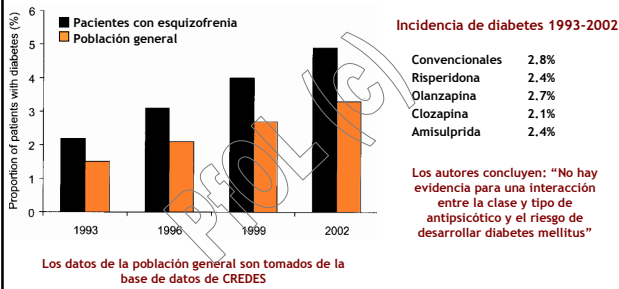
### ZODIAC: Eventos Adversos Emergentes

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

PFOL02009

## Estudio de Cohortes Francés en Pacientes con Esquizofrenia (n=3470)



Philippe A. et al. Eur Psychiatry 2005;20:5340-5344

PFOL02009

## Finalmente, Existe Alguna Evidencia para Promover el Uso de Intervenciones NO Farmacológicas? NICE

- Los medicamentos siguen siendo la base del tratamiento de la esquizofrenia.
- Las terapias NO farmacológicas deben iniciarse tan pronto como en la fase aguda (incluyendo hospitalización).
- La terapia cognitivo-comportamental (al menos 16 sesiones) debe ser ofrecida a todos los pacientes con esquizofrenia.
- La intervención familiar (al menos 10 sesiones) debe ofrecerse a las familias que mantienen contacto estrecho con los pacientes.
- Se debe considerar el uso de terapias artísticas, especialmente para ayudar con los síntomas negativos.
- Consejería, psicoterapia de apoyo, entrenamiento en habilidades o terapia de adherencia no deben ser ofrecidas rutinariamente.
- Los programas de empleo supervisado deben ofrecerse a aquellos que desean retornar al trabajo o encontrar uno.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) clinical guideline 82 (March 2009). <http://www.nice.org.uk>

PFOL02009

## Conclusiones

- Los ASG no pueden considerarse un grupo homogéneo o una clase de medicamentos.
- Existen diferencias en eficacia favoreciendo sólo a 4 ASG (clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona) vs. los APG según recientes meta-análisis.
- 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.
- La elección de un antipsicótico depende del balance beneficio-riesgo y del perfil clínico de cada paciente.
- Intervenciones NO farmacológicas como la TCC, la terapia familiar y las terapias artísticas cuentan con alguna evidencia para ser usadas en esquizofrenia junto con los medicamentos antipsicóticos.

PFOL02009