

La Versatilidad de la Olanzapina en el Manejo Farmacológico de los Pacientes con Esquizofrenia y Trastorno Bipolar

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. Devastación Cerebral y Funcional

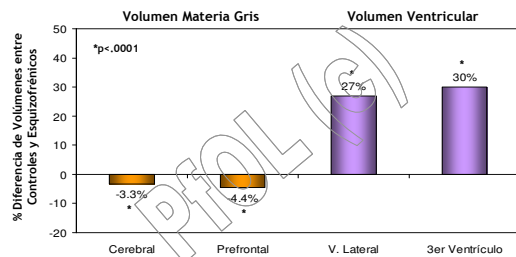
Consecuencias Devastadoras de la Esquizofrenia

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

Bromet EJ, et al. Biol Psychiatry 1999;46:371

El Volumen de la Materia Gris Disminuye y los Ventriculos Aumentan en Esquizofrenia



Esquizofrenia (n=159) vs. sujetos controles (n=158). La materia gris declina más con la edad en pacientes (-3.43 ml/año) que en controles (-2.74 ml/año)

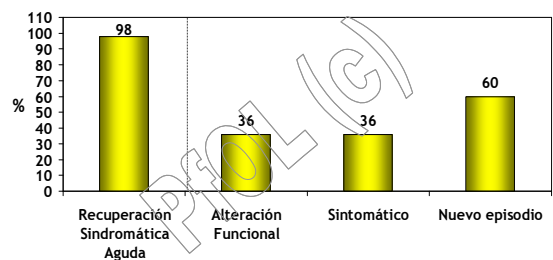
Hulshoff Pol HE, et al. Am J Psychiatry 2002;159(2):244-250

Consecuencias del Trastorno Bipolar

- Prevalencia a lo largo de la vida (DSM-IV): 0.6-1.0%. Nuevos estudios epidemiológicos con criterios amplios sugieren 3 a 5%
- Se asocia a considerable morbilidad y mortalidad
- Tiene un curso crónico: 22% de los pacientes deprimidos y 7% de los maníacos permanecen enfermos durante al menos un año continuo
- 15%-19% de los pacientes bipolares se suicida. Los pacientes con depresión bipolar y aquellos con manía mixta tienen las más altas tasas de suicidio en comparación con cualquier otra condición humana (50.6% a 79.3%)

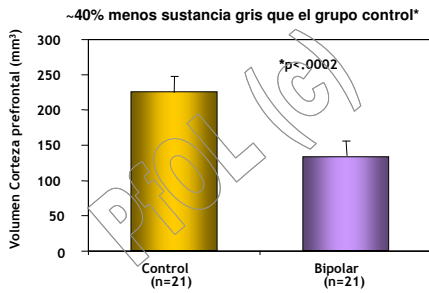
Keller et al. 1988; Goodwin and Jamison 1990; Dilsaver et al. 1997

Primer Episodio de Manía: Predicción de Recuperación y Recurrencia a los 24 Meses



Tohen, Zarate, Hammen, et al., 2002

Pérdida de la Sustancia Gris en CPF de Pacientes Bipolares



Drevets WC, et al. Nature. 1997;386(627):624-627.

PFOL02007

La Fase Aguda de la Esquizofrenia y el Trastorno Bipolar. Agitación y Deterioro en Potencia

Objetivos en el Manejo de Pacientes Agitados con Esquizofrenia o Trastorno Bipolar

- Control rápido de la agitación desde la primera intervención con un efecto duradero que minimice el número de intervenciones y la contención física
- Prevenir el daño a otros o a sí mismo(a)
- Mejorar el bienestar del paciente proveyendo un ambiente confortable
- Permitir al paciente ser parte activa del tratamiento
- Explorar las causas de la agitación tan pronto sea posible en el manejo de la urgencia minimizando la somnolencia
- Proveer un tratamiento efectivo en la fase aguda que permita establecer un marco de trabajo para el manejo a largo plazo de la condición subyacente

PFOL02007

Manejo Farmacológico de las Emergencias Psiquiátricas. Consenso de Expertos

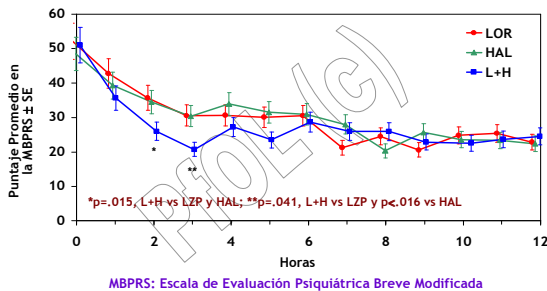
Vía Parenteral

	Nunca es apropiada	Siempre apropiada
Poco cooperador. Rechaza abiertamente cualquier intervención	■	
+ Inquietud motora y movimientos sin propósito	■	
+ Labilidad emocional y tono de voz elevado		■
+ Irritabilidad y comportamiento amenazante		■
+ Agresión a la propiedad (p.ej., tirar puertas) y comportamiento verbal hostil y amenazante		■
Paciente claramente amenazante o violento		■

Allen MH, et al. Postgrad Med. Special Report. May 2001

PFOL02007

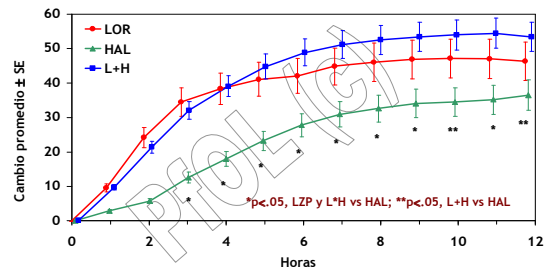
Manejo de la Agitación con Haloperidol IM + Lorazepam IM



Battaglia J, et al. Am J Emerg Med. 1997;15(4):335-340.

PFOL02007

Tiempo Acumulado de Somnolencia en Pacientes Tratados con Haloperidol IM + Lorazepam IM



Battaglia J, et al. Am J Emerg Med. 1997;15(4):335-340.

PFOL02007

Haloperidol IM vs. Lorazepam IM para el Control de la Psicosis o Manía Aguda

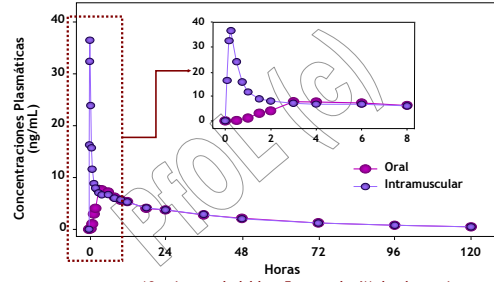
Efecto	Lorazepam	Haloperidol
Pico de Acción (IM)	3 horas	30-60 min
Vida media	6-20 horas	16-36 horas
Seguro, incluso en enfermos	Si	Si
Minima hipotensión postural	Si	Si
Sin interacciones medicam.	Si	No (CYP2D6)
Control de la agitación	Si	Si
Específico para psicosis	No	Si
Síntomas extrapiramidales	No	Si (20% to 50%)*
Depresión respiratoria	Posible**	No
Hostilidad paradójica	Posible	No

** Con dosis altas o repetidas, alcohol concomitante, condición pulmonar

Hiland, JR. Manual of Clinical Emergency Psychiatry. Washington DC: APA Press; 1990:40. Citrome, L, Volavka, J. Essential Psychopharmacology. 2002;5(1):1-16. * Battaglia et al., Am J Emerg Med 1997; 15:335-340.

PFOL02007

Farmacocinética de Olanzapina IM vs Oral: Concentraciones Plasmáticas Máximas



Data on file, Lilly Research Laboratories.

PFOL02007

Medida de Eficacia Primaria: Componente de Excitación de la PANSS

Pobre Control de Impulsos

Urgencia Interna, debido a la súbita, no modulada, arbitraria, o no dirigida descarga de la tensión y emociones sin tener en cuenta las consecuencias

Tensión

Manifestaciones físicas de miedo, ansiedad y agitación, como rigidez, temblor, sudoración profusa e inquietud

Hostilidad

Expresiones verbales y no verbales de rabia y resentimiento, incluyendo sarcasmo, comportamiento pasivo-agresivo, abuso y asalto verbal.

Falta de Cooperación

Rechazo activo a seguir las órdenes de otros significantes para él, incluyendo el entrevistador, el personal del hospital, o la familia, asociado con desconfianza, postura defensiva, necesidad, negativismo, rechazo de la autoridad, hostilidad, o beligerancia

Excitación

Hiperactividad como consecuencia de un comportamiento motor acelerado, elevada sensibilidad a los estímulos, hipervigilancia, o excesiva labilidad emocional

Puntaje: 1 = ausente, 4 = moderado, 7 = extremo

Kay SR, et al. 1988.

PFOL02007

Agitation-Calmness Evaluation Scale © (ACES)

- 1. Marked Agitation** → High levels of physical activity; may demonstrate markedly increased levels of verbal expression; may be physically violent; cannot control signs of agitation if requested to do so; may require continuous nursing care/supervision and / or physical restraint
- 2. Moderate Agitation**
- 3. Mild Agitation**
- 4. Normal** → Normal levels of physical activity; normal levels of verbal expression; awake with eyes continuously wide open
- 5. Mild Calmness**
- 6. Moderate Calmness** → Light sleep; aroused by mild to moderate verbal or physical stimulation. Greatly reduced verbal or physical activity
- 7. Marked Calmness**
- 8. Deep Sleep** → Sleeping deeply; cannot be aroused by either vigorous verbal or physical stimulation (e.g. vigorous repeated shaking of patient's shoulders)
- 9. Unarousable**

PFOL02007

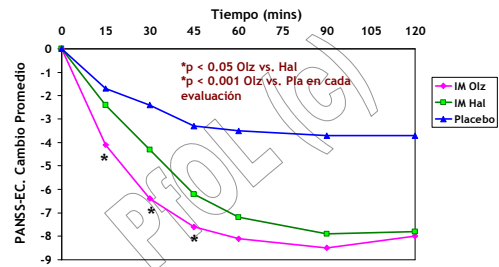
Diseño de los Estudios de Olanzapina IM en Esquizofrenia y Manía

Estudio	Población de Sujetos Agitados	Duración del Periodo IM	Grupos de Tratamiento	Dosis (mg)
Esq-d	Esquizofrenia, Esquizofreniforme, o Esquizoafectivo	24 horas	Olanzapina IM Haloperidol IM Placebo IM	2.5, 5, 7.5, 10 7.5
Esq	Esquizofrenia, Esquizofreniforme, o Esquizoafectivo	24 horas	Olanzapina IM Haloperidol IM Placebo IM	10 7.5
BIP	Bipolar, Maniaco, o Episodio Mixto	24 horas	Olanzapina IM Lorazepam IM Placebo IM	10 2

FDA, Rockville, Maryland: US Dept of Health and Human Services, Feb 12, 2001. NDA 21-253

PFOL02007

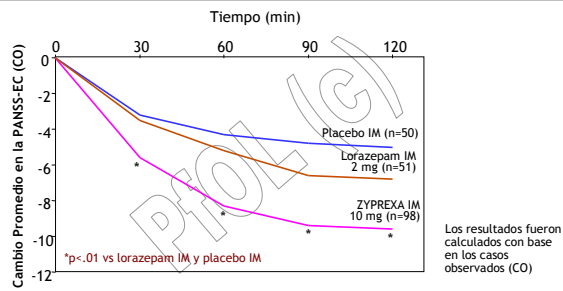
Rápido Control de la Agitación en Esquizofrenia en las Primeras 2 Horas de la Inyección con Olanzapina IM



Wright P, et al. Am J Psychiatry. 2001;158(7):1140-1151.

PFOL02007

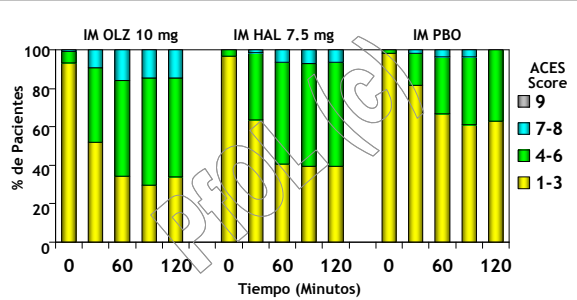
Rápido Control de la Agitación en Manía en las Primeras 2 Horas de la Inyección con Olanzapina IM



Meehan KM, et al. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(4):389-397.

PFOL02007

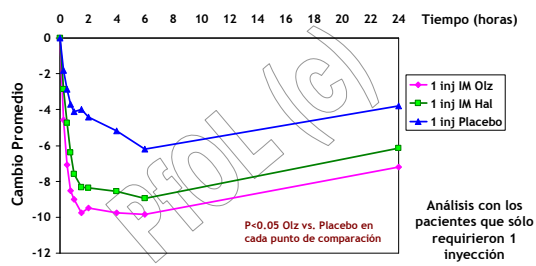
Puntajes de la Escala de Agitación y Calma (ACES) en Pacientes con Esquizofrenia



Battaglia J, et al. Am J Emerg Med. 2003;21(3):192-198.

PFOL02007

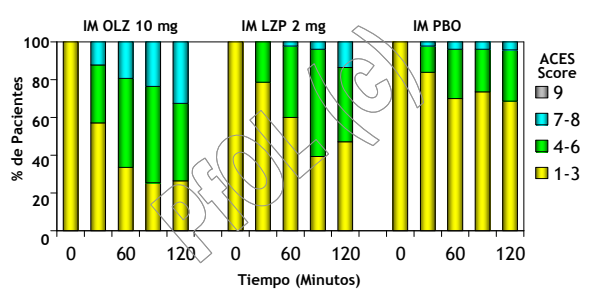
PANSS EC. Cambio Durante las Primeras 24 Horas (LOCF). Pacientes con Esquizofrenia



Wright P, et al. Am J Psychiatry. 2001;158(7):1148-1151.

PFOL02007

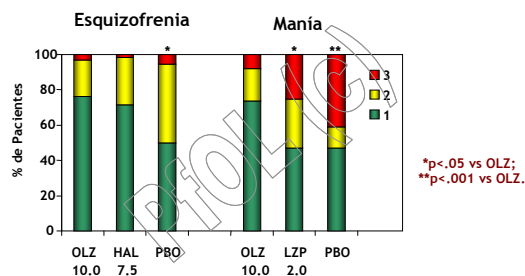
Puntajes de la Escala de Agitación y Calma (ACES) en Pacientes con Manía



Battaglia J, et al. Am J Emerg Med. 2003;21(3):192-198.

PFOL02007

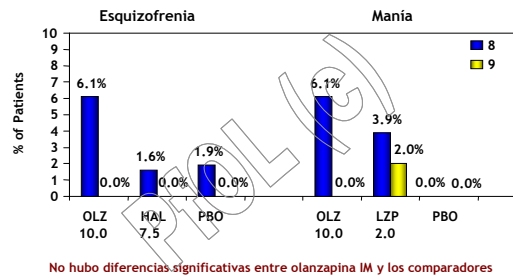
Frecuencia de Inyecciones Durante las Primeras 24 Horas



FDA, Rockville, Maryland: US Dept of Health and Human Services; Feb 12, 2001. NDA 21-253.

PFOL02007

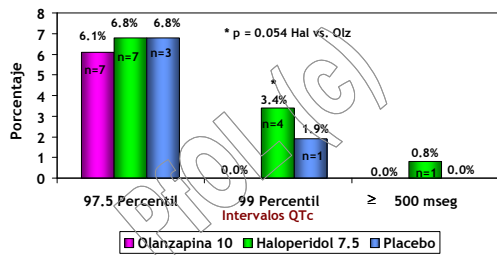
Incidencias de Sueño Profundo o Sobresedación a las 24 horas: ACES = 8 o 9



Battaglia J, et al. Am J Emerg Med. 2003;21(3):192-198.

PFOL02007

Intervalos QTc Al Inicio y a las 2 Horas de la Inyección IM en Pacientes con Esquizofrenia

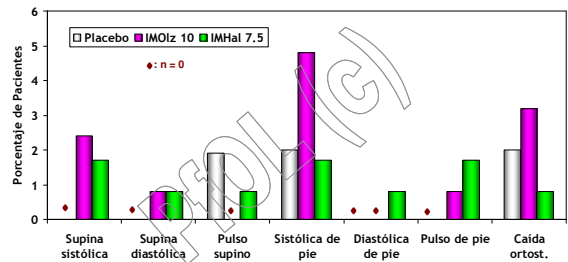


97.5 Percentil: ≥ 430 hombre, ≥ 450 mujer
99 Percentil: ≥ 450 hombre, ≥ 470 mujer

FDA, Rockville, Maryland: US Dept of Health and Human Services, Feb 12, 2001, NDA 21-253.

PFOL02007

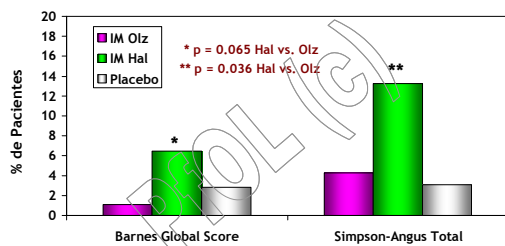
Signos Vitales: Valores por Fuera del Rango de Referencia en las Primeras 24 Horas



FDA, Rockville, Maryland: US Dept of Health and Human Services, Feb 12, 2001, NDA 21-253.

PFOL02007

Incidencia de Síntomas Extrapiramidales en las Primeras 24 Horas en Pacientes con Esquizofrenia



% de pacientes con un puntaje > 2 en Barnes Akathisia scale durante las primeras 24 horas (< 2 al inicio)
% de pacientes con un puntaje > 3 en Simpson-Angus scale durante las primeras 24 horas (< 3 al inicio)

FDA, Rockville, Maryland: US Dept of Health and Human Services, Feb 12, 2001, NDA 21-253.

PFOL02007

Nueva Alternativa al Uso de Olanzapina en Grageas: Comprimidos Liofilizados de Disolución Oral Instantánea (Zyprexa® Zydís®)

- Un comprimido liofilizado de disolución oral instantánea (CLDOI) es una presentación sólida que contiene una sustancia medicinal la cual se desintegra rápidamente, usualmente en cuestión de segundos; una vez que es depositada en la lengua [FDA]¹
- Los CLDOI liberan el medicamento en la boca por lo que es posible observar la absorción pregástrica de una fracción del principio activo evitando el contacto con el sistema digestivo y el mecanismo de primer paso²

1. US Food and Drug Administration CDER Data standards Manual 2003 www.fda.gov/cder/dsm/DRG/dr0201.htm; 2. Deepak K. Tablets and Capsules 2004; 7: 30-35

PFOL02007

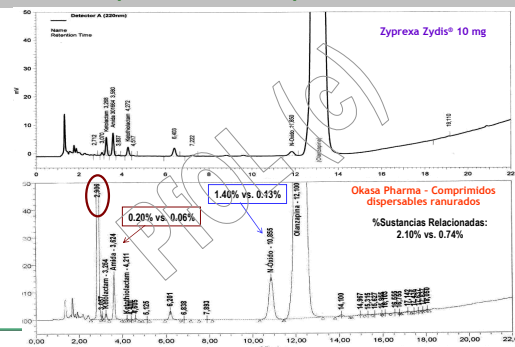
Comprimido Liofilizado de Disolución Oral Instantánea de Olanzapina [Zyprexa® Zydís®]

- La tecnología del Zyprexa® Zydís® se basa en una tableta secada en estado de congelación = rápida disolución (tiempo promedio = 15.8 segundos)¹
- Zyprexa® Zydís® puede administrarse con o sin líquidos¹
- Puede ser diluida en diferentes líquidos (p.ej., agua, leche, jugos, café, NO en colas)¹
- Permanece estable cuando se almacena por 6 horas a temperatura ambiente o por 24-48 horas refrigerada²

1. Chou P, et al. Can J Psychiatry 2002;47(8):771-774; 2. Kinon BJ, et al. Presented at: US Psych Congress, Nov 16-19, 2000, San Diego, California

PFOL02007

No Todas las Olanzapinas de Disolución Oral son Iguales. Comparación de Excipientes



PFOL02007

Zyprexa® Zydys®: Posibles Beneficios vs. Tabletas Convencionales

Farmacológicos:

- Absorción mejorada
- Inicio de acción más rápido (no siempre)
- Efecto del primer paso minimizado (no siempre)
- Biodisponibilidad mejorada

Técnicos:

- Dosis más precisa que las presentaciones líquidas
- Puede usar excipientes que han sido reconocidos por su seguridad
- Mejoría de la estabilidad debido al empaque individual de las tabletas (vs. líquidos)

Clinicos:

- Facilita la deglución
- No requiere líquidos para deglutir
- Cumplimiento mejorado
- Viable en niños, adolescentes y ancianos
- Agitación leve y moderada



Despak K. Tablets and Capsules 2004; 7: 38-35

PFOL02007

Bioequivalencia de Dosis Similares de Zyprexa® Zydys® y Zyprexa® Convencional

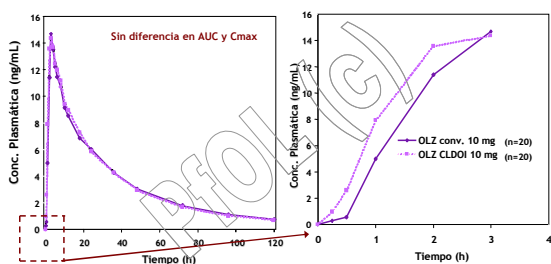
Parámetro	5-mg (n=19)		10-mg (n=20)		20-mg (n=20)	
	Zydys	Convencional	Zydys	Convencional	Zydys	Convencional
C _{max} (ng/mL)	6.8 (31.2)	6.4 (28.4)	16.5 (43.2)	15.1 (38.0)	38.7 (32.8)	38.6 (31.5)
T _{max} (h)	5.2 (49.3)	5.1 (61.2)	3.4 (47.1)	3.4 (40.3)	3.2 (33.0)	3.0 (34.2)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	225 (30.4)	212 (28.9)	452 (41.0)	450 (43.3)	1064 (34.3)	1030 (32.7)
K _a (h ⁻¹)	0.77 ± 0.94	0.81 ± 0.40	NA	NA	0.80 ± 0.55	0.84 ± 0.72

Las diferencias entre olanzapina CLDOI y convencional para C_{max} y AUC fueron <10%. Los IC del 90% para C_{max} y AUC estuvieron dentro de los límites estándar de bioequivalencia (0.80 a 1.25). Las constantes de las tasas de absorción (K_a) no fueron considerablemente diferentes para ambas presentaciones.

Bergstrom RF et al. 157TH Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, NY

PFOL02007

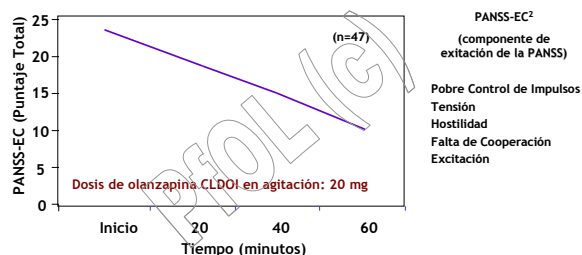
Concentraciones Plasmáticas Promedio de Zyprexa® 10 mg: Zydys® vs Convencional



Bergstrom RF et al. 157TH Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, NY

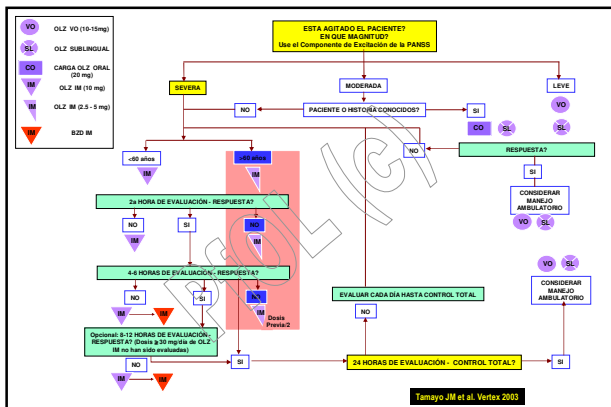
PFOL02007

Zyprexa® Zydys® en el Control de la Agitación Aguda en un Centro de Emergencias Psiquiátricas 1



1. Ahmri et al. Presented at IPS Meeting 2003; 2. Kay SR, et al. PANSS Manual. North Tonawanda, NY: Multi-health Systems; 1995.

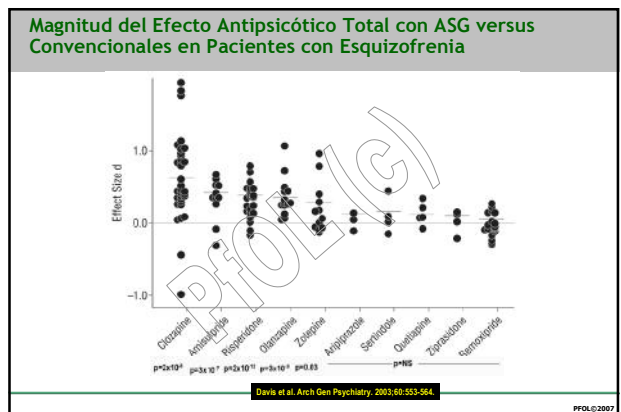
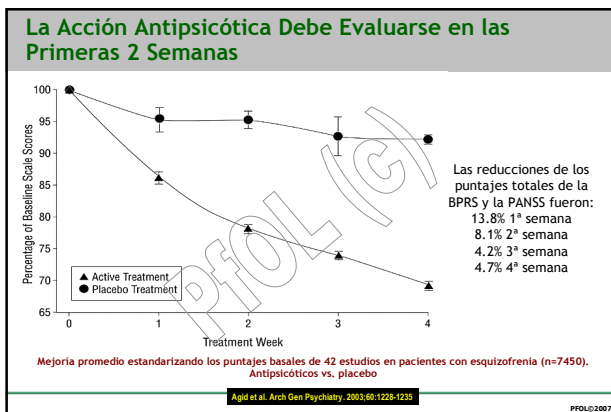
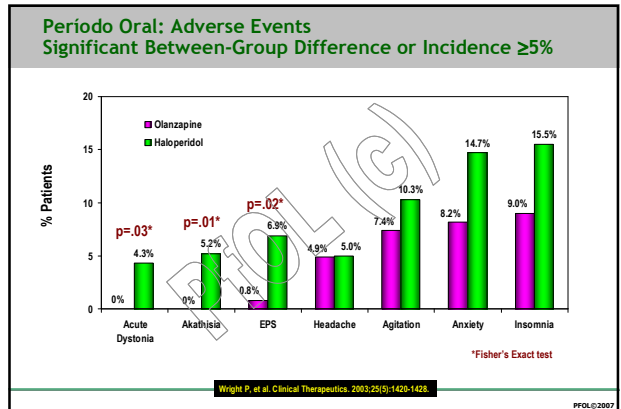
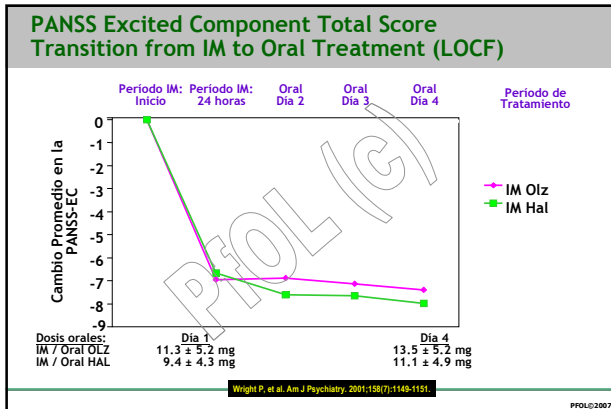
PFOL02007



Tamayo JM et al. Vertex 2003

La Fase de Continuación en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. Control Rápido de Síntomas Aguda Eficacia a Largo Plazo

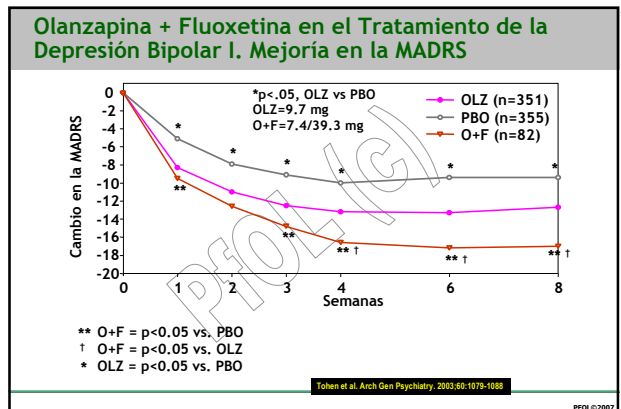
PFOL02007



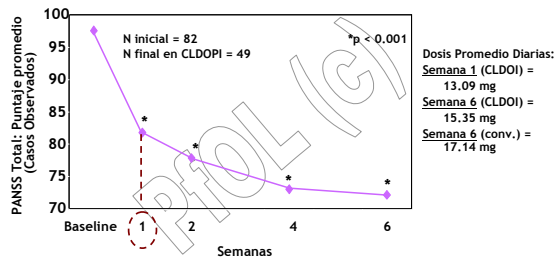
Meta-análisis sobre el Uso de la Monoterapia de Eutimizantes en Manía Aguda

Study or sub-category	Outcome	MEV n/N	placebo n/N	OR (random) 95% CI	Weight %	OR (random) 95% CI
litio						
Bowden,1984		18/76	19/74	33.35	2.89	11.25, 6.68
Bowden,2005		52/190	54/197	44.01	3.09	1.79, 5.42
Total (95% CI)		70	73	100.00	5.02	11.65, 4.92
CBZ						
Wang,2004		42/101	23/103	45.11	2.48	1.35, 4.56
Wang,2005		73/120	53/115	14.89	3.46	1.24, 9.64
Total (95% CI)		115	76	100.00	3.16	12.05, 4.97
HAL						
Mokke,2002		56/79	34/73	41.66	2.82	1.37, 4.28
Sinclair,2005		65/144	66/140	58.34	1.83	1.13, 2.91
Total (95% CI)		121	139	100.00	2.02	1.42, 2.97
ARI						
Rock,2002		49/137	23/128	42.38	2.79	1.56, 4.93
Sapkota,2002		72/136	67/132	57.62	2.41	1.47, 3.95
Total (95% CI)		121	195	100.00	2.87	1.76, 4.74
OLZ						
Tohen,1999		24/70	27/69	34.74	2.89	1.41, 5.94
Tohen,2000		35/104	24/86	32.26	2.46	1.14, 5.30
Tohen,2005		49/107	30/94	39.38	3.56	1.63, 7.85
Total (95% CI)		108	115	100.00	2.97	1.89, 4.81

Tamayo JM et al. 2007. PFOLO2007



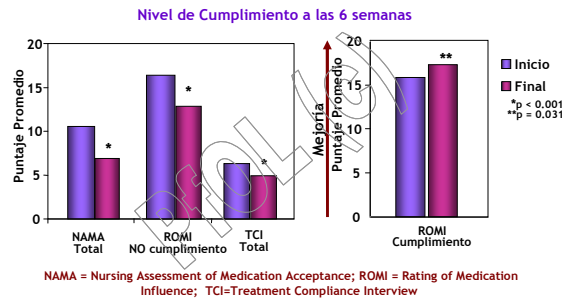
Zyprexa® Zydys® en la Reducción de la Sintomatología General en Pacientes Esquizofrénicos con Pobre Cumplimiento



Kinon BJ, et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2003;6:97-102

PFOL02007

Zyprexa® Zydys® Mejora las Actitudes y Comportamientos Hacia el Cumplimiento de la Terapia



Kinon BJ, et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2003;6:97-102

PFOL02007

Correlación entre la Mejoría de Sintomatología General y el Nivel de Cumplimiento

- La mejoría en la sintomatología y el cumplimiento con la medicación se correlacionaron positivamente en todas las medidas de tiempo en los casos observados:
 - PANSS total y NAMA total (Rango de R: .45 a .55; p<.01)
 - PANSS total y ROMI Cumplimiento (Rango de R: -.35 a -.25; p<.05)
- La mejoría en el cumplimiento puede ser fundamental para una mejoría adicional en la sintomatología de pacientes con esquizofrenia
- La mejoría en la sintomatología puede ser fundamental para una mejoría en el nivel de cumplimiento en pacientes con esquizofrenia

Kinon BJ, et al. International Journal of Neuropsychopharmacology 2003;6:97-102

PFOL02007

Zyprexa® Zydys® Indujo a una Menor Ganancia de Peso en Adolescentes que Olanzapina Convencional

- 52 adolescentes hospitalizados y seguidos durante 12 semanas con monoterapia de
 - (i) comprimidos liofilizados de disolución oral instantánea de olanzapina (OLZ CLDOI) (N=16; 16.6mg/día+/-4.4 [SD]),
 - (ii) OLZ convencional (OLZ TC) (N=10; 18.0mg/día+/-4.2)
 - (iii) risperidona (N=26; 2.8mg/día+/-1.2).
- Mayores incrementos en peso e IMC se observaron en pacientes con OLZ TC (8.9+/-5.1 [SD] kg; 1.9+/-0.6kg/m², respectivamente) que en aquellos con OLZ CLDOI (3.0+/-2.1kg; 1.1+/-0.8kg/m²).
- El incremento de peso e IMC con risperidona fueron de 2.0kg y 0.7kg/m² respectivamente.
- Los autores concluyen que la menor ganancia de peso e IMC con OLZ CLDOI puede deberse a la disminución en el tiempo de interacción con receptores de serotonina digestivos

Crocq MA. Eur Psychiatry. 2007 Aug 28

PFOL02007

Pérdida de Peso Luego del Cambio de Olanzapina Convencional a Zyprexa® Zydys®

	Cambio a TDO		Continua con convencional		p
	Prom.	SD	Prom.	SD	
Edad (años)	24.6	4.2	25.2	2.3	0.68
Dosis Olanzapina (mg)	12.4	4.0	10.4	2.2	0.18
Peso Inicio (Kg)	85.1	12.1	83.4	9.5	0.76
IMC Inicio (kg/m ²)	27.0	3.9	24.2	3.0	0.11
Cambio peso (6 sem.)	- 6.6	3.0	+ 3.7	5.2	< 0.001
Cambio IMC (6 sem.)	- 2.1	1.0	+ 1.1	1.6	< 0.001

Estudio abierto en 18 adolescentes con esquizofrenia de inicio reciente después de cambiar de olanzapina convencional a olanzapina TDO. Los autores hipotetizan que la más rápida absorción de olanzapina TDO acorta el tiempo de interacción con los receptores 5-HT₂ del pílora

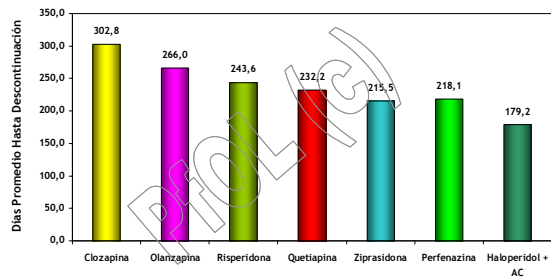
de Haan et al. Psychopharmacology (2004) 175: 389-390

PFOL02007

La Fase de Mantenimiento en Esquizofrenia y Trastorno Bipolar. Más Allá de los Síntomas → Neuroprotección

PFOL02007

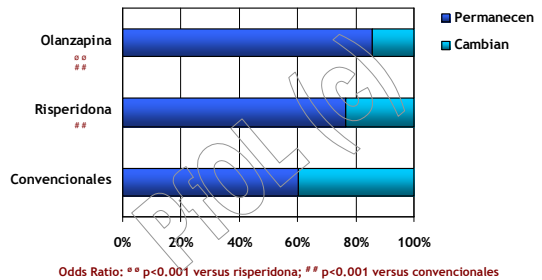
Proporción de pacientes que se Mantienen en Tratamiento por Espacio de 12 Meses. SOHO



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

PFOL02007

Porcentaje de Pacientes que se Mantienen en su Medicación Inicial por Espacio de 1 Año. SOHO LA

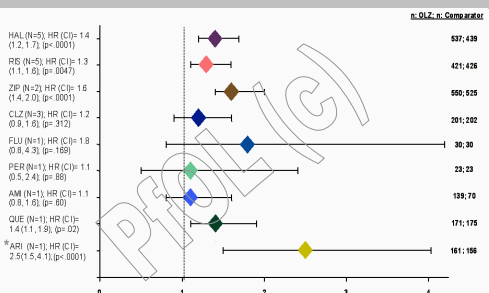


Odds Ratio: * p<0.001 versus risperidona; ** p<0.001 versus convencionales

Bruner E, Tamayo JM, Adrián C et al. Actas Esp Psiquiatría 2006

PFOL02007

Riesgo de Descontinuación en Pacientes con Esquizofrenia en Estudios Doble-Ciego Aleatorizados. Olanzapina versus Otros Antipsicóticos.

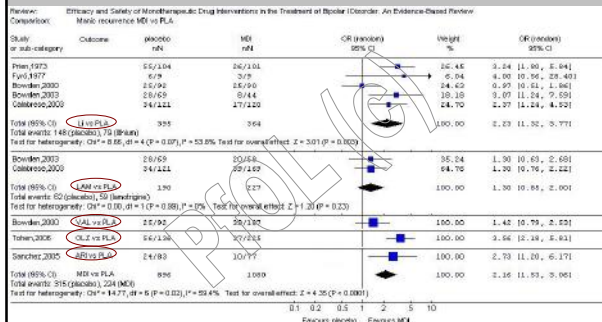


N = número total de estudios comparativos usados en cada análisis; n = número de pacientes usado en cada análisis

Stauter VL, et al. Schizophrenia Bull 2005;31:504; *El-Sayeh NG, Morganti C. The Cochrane Library, Issue 2, 2004

PFOL02007

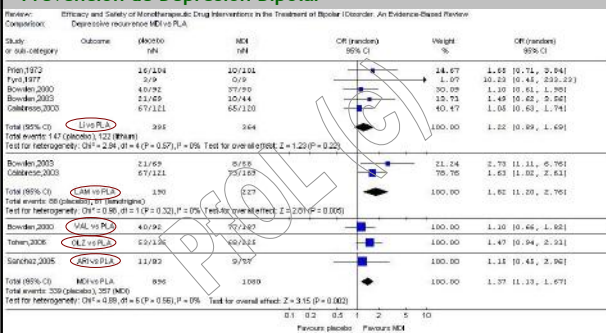
Metanálisis del Efecto Profiláctico de los Eutimizantes en la Prevención de Manía



Tamayo JM et al. 2007

PFOL02007

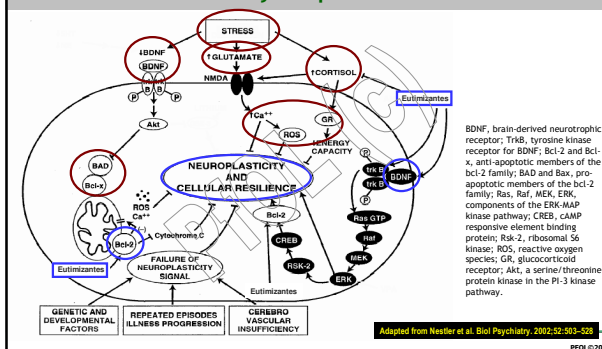
Metanálisis del Efecto Profiláctico de los Eutimizantes en la Prevención de Depresión Bipolar



Tamayo JM et al. 2007

PFOL02007

El Efecto de los Eutimizantes en los Mecanismos de Plasticidad Neuronal y Adaptabilidad Celular



Adapted from Nestler et al. Biol Psychiatry 2002;52:503-528

PFOL02007

