

**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**

**Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE OLANZAPINA VIA ORAL**  
**EN PACIENTES CON PSICOSIS CRÓNICA**  
**ANTES MANEJADOS CON OLANZAPINA DE DEPÓSITO”**

**TESIS PARA OBTENERE EL DIPLOMA DE**  
**ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARTHA DÍAZ RODRÍGUEZ**

**ASESOR TEÓRICO**

**Dr. Miguel Herrera Estrella**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**Dr. Francisco Franco López Salazar**

**Septiembre del 2012.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres y hermano, por su apoyo incondicional.**

**A mis asesores de tesis, por su ayuda y paciencia.**

**A Claudia, gracias familia.**

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ii
RESUMEN.....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
MÉTODO.....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
RESULTADOS .....	26
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIÓN.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXO.....	36

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- 5HT: Serotonina
- CIE: Clasificación internacional de enfermedades
- DA: Dopamina
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2
- DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
- FDA: Food and Drug Administration
- HPFBA: Hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez
- IL-6: Interleucina 6
- IM: Vía intramuscular
- OP: Pamoato de Olanzapina
- PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos
- Receptores D: Dopaminérgicos
- Receptores H: Histamínicos
- Receptores M: Muscarínicos
- S.E.P.: Síntomas extrapiramidales
- TBP: Trastorno bipolar
- VO: Vía oral

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN.** La esquizofrenia se ha estudiado a lo largo desde la historia con pioneros como Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Kurt Schneider, pero el tratamiento farmacológico tenía pobres resultados hasta los antipsicóticos típicos que provocan efectos adversos como síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, entre otros. Posteriormente llegan los antipsicóticos atípicos que además de bloquear los receptores D2, bloquean los serotoninérgicos 5HT2A con lo que disminuyen dichos efectos adversos pero provocan otros como las alteraciones metabólicas en peso, glucosa y lípidos séricos. De estos, la olanzapina es uno de los que más provoca dichas alteraciones, aunque también es uno de los más eficaces. Actualmente existe su presentación IM de depósito aprobada por la FDA y se ha observado que los efectos terapéuticos y adversos son similares a la vía oral. Sin embargo existen pocos estudios que hayan comparado dichos efectos y este estudio pretende comparar la eficacia a través del PANSS y la seguridad mediante química sanguínea y somatometría.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** La población estudiada fueron 20 pacientes del HPFBA con esquizofrenia quienes estuvieron en un protocolo de estudio con olanzapina IM de depósito y que actualmente se encuentran tratamiento vía oral. Se les aplicó la escala de PANSS para medir la efectividad y se obtuvo tanto somatometría como química sanguínea para conocer sus alteraciones metabólicas. Finalmente se compararon los resultados del protocolo realizado con olanzapina de depósito y el actual, utilizando media, moda, desviación estándar, promedios y para el comparativo estadístico la “*t*” de students.

**RESULTADOS.** En la eficacia, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa únicamente en la subescala de síntomas positivos del PANSS y el score total, con valores mayores en vía oral. En la seguridad de la presentación de olanzapina antes mencionada, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al disminuir la enzima hepática ALT y aumentar el sodio, potasio y colesterol HDL.

**CONCLUSIONES:** No se encontraron importantes diferencias en los resultados, por lo que se concluye que ambas presentaciones de olanzapina tienen la misma seguridad y eficacia.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia han existido varios pioneros que se han dedicado a describir y clasificar la esquizofrenia, entre ellos Emil Kraepelin quien acuñó el concepto de “*dementia praecox*”<sup>(1)</sup>, Eugen Bleuler con el concepto esquizofrenia y Kurt Schneider quien describe síntomas principales y secundarios característicos en este síndrome<sup>(2)</sup>. Otro autor fue Henri Ey quien refiere las ideas delirantes como síntoma cardinal<sup>(3)</sup>. Actualmente la esquizofrenia se define como un síndrome clínico de diversa pero grave psicopatología que involucra la cognición, emoción, percepción y conducta, el cual afecta al 1% de la población general<sup>(4)</sup>. La causa se desconoce pero se han descrito factores que pueden predisponerla y precipitarla como los antecedentes heredofamiliares y consumo de sustancias<sup>(5,6)</sup>. Por otro lado, para unificar su diagnóstico existen manuales estadísticos como CIE o el DSM, los cuales a lo largo de décadas han publicado nuevas ediciones con el fin de mejorar en validez y confiabilidad de los criterios diagnósticos<sup>(7,8)</sup>.

En los años 60's con el advenimiento de los antipsicóticos típicos se crea una nueva revolución farmacológica, ya que se disminuye los síntomas positivos al bloquear los receptores D2 en la vía mesolímbica. Sin embargo, al bloquearse también las vías mesocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular se producen efectos adversos como exacerbación de los síntomas negativos y cognitivos, síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia<sup>(4,9,10,11)</sup>. Posteriormente llegan los antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona y aripiprazol) que bloquean los receptores D2 y los 5HT2A, con lo que mantiene los efectos terapéuticos y disminuyen los efectos adversos que se presentaban con los típicos<sup>(4,12,13,14)</sup>. No obstante, estos nuevos antipsicóticos presentan importantes alteraciones metabólicas como aumentar peso, glucosa sérica, triglicéridos y colesterol<sup>(9,13,15,14,16)</sup>. La olanzapina es uno de los antipsicóticos con

mejor respuesta terapéutica en la esquizofrenia, trastorno bipolar y se propone que mejora también la cognición y demencia<sup>(9)</sup>. Dentro de sus efectos adversos se encuentra la sedación, incremento de hasta el doble de peso, aumento en la glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol y triglicéridos; estas alteraciones son similares con clozapina, pero son más frecuentes en comparación con otros antipsicóticos atípicos<sup>(14,15,16)</sup>. Este antipsicótico tiene presentaciones en vía oral, intramuscular y recientemente la vía IM de depósito (pamoato de olanzapina, OP). Se ha demostrado en diversos estudios que la eficacia del OP a 300mg mensual por 6 meses es equivalente a la vía oral<sup>(17,18,19)</sup>. En un par de estudios se compararon los efectos adversos entre estas vías encontrando que son similares respecto al aumento de peso, sedación/somnolencia y aumento de enzimas hepáticas, pero que la vía IM de depósito causó sedación excesiva en el 1.2%, variando desde la sedación leve al coma profundo, lo cual se explicó por una aplicación intravenosa inadvertida<sup>(18,19)</sup>.

En la actualidad, no existen muchos estudios que comparen la eficacia y los efectos adversos metabólicos entre las presentaciones vía oral e IM de depósito, por tanto, en este estudio se pretende analizar tanto la eficacia como la seguridad. Y respecto a esta última, se espera analizar el índice de masa corporal, circunferencia abdominal, glucosa, enzimas hepáticas, colesterol y triglicéridos para obtener información más específica respecto a la seguridad en las alteraciones metabólicas.

## MARCO TEÓRICO

### I. Conceptos históricos y actuales

#### 1.1 Trastornos psicóticos: Esquizofrenia

A finales del siglo XIX se inició una nueva era para la psiquiatría con algunos pioneros como Emil Kraepelin (1855-1926) en Alemania y Sigmund Freud (1856-1939) en Austria, los cuales revolucionaron muchos de los conceptos psiquiátricos y de los cuales muchos están vigentes hasta la actualidad. Kraepelin incluso es considerado por algunos autores como el padre titular de la psiquiatría biológica, empezando su trabajo al publicar el *Tratado de Psiquiatría*, el cual incluyó 9 ediciones desde 1883 a 1927<sup>(20)</sup>. Dentro de dicho tratado describió las psicosis en dos grandes clasificaciones, una fue la maniaco-depresiva y la segunda la *dementia praecox*. Respecto a esta última, Kraepelin la definió como “*una serie de síndromes clínicos cuya característica común es la destrucción de la correlación o armonía interna de la personalidad psíquica con preferente participación de la afectividad y la voluntad*”<sup>(1)</sup>.

En 1911, Eugen Bleuler acuñó el término de esquizofrenia (“mente dividida”), en lugar de *dementia praecox*. Así mismo, introdujo el concepto de cuatro síntomas primarios, llamados “las 4 As” (Asociaciones anormales, Autismo, Afecto anormal y Ambivalencia). Además, Bleuler observó que el eje central de la enfermedad se basaba en la pérdida de asociación entre el proceso del pensamiento y el resto del pensamiento, emociones y comportamiento<sup>(4)</sup>. Posteriormente Kurt Schneider describe tres síntomas característicos dentro de la esquizofrenia: los primarios o fundamentales, los secundarios o accesorios y el autismo. Los síntomas primarios o fundamentales se encontraban en la mayoría de las esquizofrenias y aquí incluyó las alteraciones del pensar como incoherencias,

pararespuestas, pensamiento sonoro, percepción delirante primaria y robo del pensamiento; alteraciones del sentir como el aplanamiento afectivo, ambivalencia, disociación ideoaffectiva, afectividad de cristal y alteraciones de la mismidad; así como la alteración de la relación con el mundo, donde incluían la perplejidad, aislamiento, ensimismamiento, falta de iniciativa, dificultad de comunicación, tendencia a una actitud egocéntrica con componente mágico. El segundo grupo son los síntomas secundarios o accesorios, llamados así ya que pueden estar en otras psicosis, en este grupo engloba las alucinaciones, ideas delirantes, gesticulaciones, negativismo, mutismo, falta de atención, agresividad, indiferencia, etc. El tercer síntoma característico es el autismo, el cual define como un conjunto de elaboraciones totales en que vive y se ve sumergido el enfermo, es decir el llamado mundo esquizofrénico<sup>(2)</sup>.

Otro autor importante fue Henri Ey quien propone las ideas delirantes como el síntoma principal de las psicosis crónicas. Según Ey, estas se integran de manera permanente a la persona y su mundo, siendo no sólo creencias y concepciones, sino *“todo el desfile de fenómenos ideoaffectivos en el que el delirio toma al cuerpo (intuiciones, ilusiones, interpretaciones, alucinaciones, exaltación imaginativa y pasional)”*. Por otro lado, Ey clasifica en dos grupos a las psicosis delirantes crónicas de acuerdo a su evolución clínica, en uno los que tienen una *“evolución no deficitaria”* y otro grupo en los que hay una *“evolución deficitaria”*. En las primeras incluye las psicosis delirantes sistematizadas, alucinatorias crónicas y fantásticas; mientras que las formas paranoides de la esquizofrenia forman parte de las psicosis delirantes crónicas con evolución deficitaria<sup>(3)</sup>. En la actualidad, la esquizofrenia es conceptualizada por algunos autores como un síndrome clínico de diversa pero grave psicopatología que involucra la cognición, emoción, percepción y conducta <sup>(4)</sup>.

## 1.2 Epidemiología de la Esquizofrenia

Los tres índices más conocidos en epidemiología clínica, son aquellos que refieren la aparición de nuevos casos en un período temporal determinado (incidencia), de la cantidad de casos en existencia dentro de un período dado (prevalencia) y de la probabilidad de que cualquiera de nosotros desarrolle esquizofrenia (riesgo de vida). La expresión de estas manifestaciones varía entre cada paciente y a lo largo del tiempo, pero el efecto del trastorno siempre es severo y crónico, siendo su prevalencia del 1% en la población general<sup>(4,5)</sup>.

La mortalidad en la esquizofrenia es importante, siendo el suicidio una causa común, entre el 10 y 15% de enfermos consuman sus intentos suicidas. No parece haber ninguna diferencia entre los sexos, aun cuando la enfermedad tiende a aparecer en un promedio de 5 años antes en el masculino <sup>(4,5)</sup>.

Dentro de los factores de riesgos y los de protección para la esquizofrenia se encuentran las características demográficas, los antecedentes genéticos y familiares y el uso de sustancias. Dentro de la primera categoría, las características demográficas, se ha visto que existe una prevalencia de 3:1, siendo mayor en los de nivel socioeconómico alto. En las razas étnicas, se ha encontrado mayor prevalencia no significativa en la raza negra. En el estado civil, las mujeres con esquizofrenia tienen más probabilidad a estar casadas, a comparación de los hombres. También se ha descrito que las mujeres tienen una forma más leve de sintomatología de la enfermedad y se adaptan mejor a ésta<sup>(6)</sup>.

Otros factores predisponentes son los antecedentes genéticos y familiares. La esquizofrenia tiene una fuerte agregación genética en las familias, el riesgo mórbido en los parientes de 1° grado era del 5.6% en los papás de esquizofrénicos, 12.8% en los niños de un padre con

esquizofrenia, y 46.3% en niños con los 2 padres enfermos. En gemelos dicigotos la tasa es del 15% y en gemelos monocigotos llega al 50%<sup>(6)</sup>.

El uso de drogas también es un factor precipitante, el consumo de marihuana en 15 ó más ocasiones, incrementó 6 veces la probabilidad de presentar esquizofrenia, a comparación de aquéllos quienes la consumieron menos veces o no la consumieron. En general, se ha observado que el consumo de marihuana puede exacerbar los síntomas de esquizofrenia <sup>(6)</sup>.

### **1.3 Clasificación Internacional de Enfermedades y de problemas relacionados con la salud, décima edición (CIE-10)**

La clasificación de enfermedades puede definirse como un sistema de categorías a las cuales se les asignan entidades morbosas de acuerdo con criterios establecidos, siendo su objetivo principal permitir el registro sistemático, análisis, interpretación y comparación de los datos de morbi-mortalidad recolectados en diferentes países o áreas y en diferentes épocas.<sup>(8)</sup> La primera clasificación internacional de enfermedades (CIE) fue creada en 1900, registrando 157 enfermedades y fue utilizada por 9 años. La segunda CIE se creó en 1909, agregando 10 enfermedades y utilizándose por 10 años. La tercera edición (1920), también se utilizó durante 10 años y se agregaron 7 enfermedades. La cuarta (1929) y quinta (1938) edición especificaron 36 enfermedades en ambas y cada una se utilizó por 8 años <sup>(21)</sup>.

En 1948, se crea por primera vez la sección de “Enfermedades mentales” en la sexta edición (CIE-6) dentro de un total de 153 enfermedades, la cual se utilizó por 17 años. En 1965, la octava edición agrega 29 enfermedades y fue utilizada de 1979 a 1992. La décima y última revisión (CIE-10) fue aprobada por la Conferencia Internacional para la Décima Revisión en 1989 y fue adoptada por la 43° Reunión Mundial de la Salud que recomendó

su entrada en vigor en 1993. La CIE-10 tiene un capítulo de Trastornos psiquiátricos con 65 categorías, entre ellas la de “Esquizofrenia, estados esquizotípicos y trastornos delirantes”. Esta categoría presenta los siguientes subtipos: esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno delirante persistente, trastorno psicótico transitorio, trastorno delirante inducido y otras psicosis no orgánicas. La esquizofrenia se clasifica a su vez en paranoide, desorganizada (hebefrénica), catatónica, indiferenciada, depresión post-esquizofrénica, esquizofrenia residual, simple, otras esquizofrenias y esquizofrenia sin especificación<sup>(8)</sup>.

#### **1.4 Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM)**

En 1952 fue publicado en EEUU la 1° edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos psiquiátricos (DSM-I) y su propósito fue crear una nomenclatura común basada en los consensos de conocimiento contemporáneo respecto a los trastornos psiquiátricos. Este incluía tres categorías de psicopatología: síndromes orgánicos cerebrales, trastornos funcionales y deficiencias mentales, con 106 diagnósticos. En 1968 se publica la 2° edición del DSM, con 11 categorías diagnósticas principales y 79 diagnósticos más. Estos primeros DSM fueron muy criticados por su pobre validez y confiabilidad. Por un lado, no detallaban la descripción diagnóstica y por el otro habían sido escritos por un grupo muy pequeño de académicos, en lugar de estar basados en estudios de investigación<sup>(22)</sup>. En 1987, la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) publica la 3° edición de este manual (DSM-III) con 80 diagnósticos más que la edición anterior (un total de 265), el cual incluyó un sistema multiaxial para la evaluación del paciente tanto como individuo, como parte de una familia y una comunidad. Esta 3° edición estuvo basada en evidencias científicas y su confiabilidad mejoró con la adición de criterios diagnósticos explícitos y entrevistas estructuradas<sup>(7,11)</sup>. Posteriormente tuvo una edición revisada (DSM-III-R) que intentaba ser

una actualización breve, renombró varias categorías, reorganizó y realizó varios cambios a los criterios diagnósticos. Además se basó en una confiabilidad todavía más estricta de los ensayos realizados y tuvo más entrevistas diagnósticas, incluyéndose entonces 32 diagnósticos más que la versión previa (un total de 365). En 1994, se crea la 4ª edición del manual (DSM-IV), la cual incluía un comité de 27 personas creado por 13 grupos de trabajo los cuales se llevaban a cabo por 3 procesos. En el primero cada grupo guiaba una revisión exhaustiva de la literatura de sus diagnósticos. Después, solicitaban información de los investigadores para analizarla y determinar cuál criterio diagnóstico debía ser cambiado. Finalmente, hacían ensayos multicéntricos de campo para asegurarse que la investigación clínica fuera relevante para la práctica clínica. En el DSM-IV se ofreció información detallada de cada trastorno, incluyendo la esencial, características asociadas, presentación, curso y patrón familiar, así como el diagnóstico diferencial, edad, sexo y cultura (22). En el 2000, se publicó una versión revisada, el DSM-IVtr, la cual tiene como objetivo proporcionar una guía útil y práctica para la práctica clínica, mediante la brevedad y concisión en los criterios, la claridad de expresión y la manifestación explícita de las hipótesis contenidas en los criterios diagnósticos para los clínicos, así como facilitar la investigación y mejorar la comunicación entre los clínicos y los investigadores, y ser una herramienta útil para la enseñanza de la psicopatología y para mejorar la recogida de datos en la información clínica hasta ahora vigente(7).

### **1.5 Antipsicóticos como tratamiento para Esquizofrenia**

En 1952 un cirujano francés descubrió por primera vez un fármaco efectivo para la esquizofrenia llamado clorpromacina, el cual además de tener efectos antihistamínicos, tenía un efecto terapéutico sobre los trastornos mentales. Posteriormente el psiquiatra Pierre

Denker probó dicho fármaco con sus pacientes encontrando una importante mejoría clínica. Finalmente en 1954 este fármaco es aprobado como tratamiento para la esquizofrenia por la *Food and Drug Administration* en EEUU, iniciando una nueva “revolución farmacológica”. Para 1964 aproximadamente 50 millones de personas en el mundo fueron tratadas exitosamente con esta nueva familia farmacológica llamada antipsicóticos típicos o neurolepticos, los cuales disminuyen los síntomas positivos gracias al bloqueo de los receptores D2 de dopamina en la vía mesolímbica, lo que demostró su eficacia (9,11). La eficacia se define como la capacidad farmacológica de alcanzar el efecto terapéutico, que consiste en la disminución de los síntomas psicóticos. Además de bloquear esta vía, actúa en otras tres vías dopaminérgicas (mesocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular) provocando efectos adversos graves e incluso irreversibles. En la vía mesocortical hay una deficiencia de dopamina, por lo que su bloqueo causa o empeora los síntomas negativos y cognitivos. El bloqueo de la vía dopaminérgica nigroestriada produce movimientos anormales llamados síntomas extrapiramidales y si son bloqueados de manera crónica puede provocar efectos irreversibles como la discinesia tardía. El bloqueo de la vía tuberoinfundibular genera hiperprolactinemia, galactorrea y amenorrea, lo que causa problemas de seguridad (4,9,10). La seguridad es la característica farmacológica de producir los mínimos efectos adversos. A continuación se describen los diferentes los antipsicóticos típicos, su vía de administración, dosis y efectos adversos (4):

<b>Antipsicótico</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis usual (mg/día)</b>	<b>Sedación</b>	<b>Efectos Autonómicos</b>	<b>S.E.P</b>
<b>Fenotiacinas:</b>					
<b>Clorpromacina</b>	VO, IM depot	200-600	+++	+++	++
<b>Flufenacina</b>	VO, IM depot	2-20	+	+	+++
<b>Trifluoperacina</b>	VO, IM.	5-30	++	+	+++
<b>Perfenacina</b>	VO, IM.	8-64	++	+	+++
<b>Tioridacina</b>	VO	200-600	+++	+++	++
<b>Butirofenonas:</b>					
<b>Haloperidol</b>	VO, IM depot	5-20	+	+	+++
<b>Tioxantenos:</b>					
<b>Tiotixeno</b>	VO, IM.	5-30	+	+	+++
<b>Dihidroindolona</b>					
<b>Molindona</b>	VO	20-100	++	+	++
<b>Dibenzoxepina:</b>					
<b>Loxapina</b>	VO, IM	20-100	++	+	++

**Fuente:** Buchanan RW and Carpenter WT. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. En: Sadock, BJ. and Sadock, VA. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 8th Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1330-1346.

Posteriormente llegaron los antipsicóticos atípicos, llamados ya que no sólo son antagonistas de los receptores D2 de dopamina, sino también de los 2A de serotonina (5HT-2A) (9). De estos se reconocen clásicamente 5 tipos que son clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, aunque más recientemente se incluye también al aripiprazol. Los antipsicótico atípicos mejoran los síntomas positivos al bloquear los receptores D2 y al ser además antagonistas de 5HT-2A en las mismas vías dopaminérgicas, no empeoran los síntomas negativos ni cognitivos, además producen mínimos síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia (12,13,14). A continuación se describen los antipsicóticos atípicos, vía de administración y dosis(4):

<b>Fármaco</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis (mg/día)</b>
<b>Olanzapina</b>	VO, IM	VO: 10-20 mg; IM: 5-10 mg (20 mg máximo), hasta 3 inyecciones en 24 horas
<b>Risperidona</b>	VO, IM depot	VO: 3-6 mg; Depot: 25-50 mg cada dos semanas
<b>Quetiapina</b>	Vo	VO: 200-800 mg, ir reduciendo dosis (dosis media: 600 mg)
<b>Ziprazidona</b>	VO, IM	VO: 80-160 mg; IM: 10-20 mg c/4 horas (máximo 40 mg)
<b>Aripiprazol</b>	VO	VO: 10-15 mg
<b>Clozapina</b>	VO	VO: 100-800 mg, ir disminuyendo dosis según tolerancia

**Fuente:** Buchanan RW and Carpenter WT. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. En: Sadock, BJ. and Sadock, VA. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 8th Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1330-1346.

## **II. Antipsicóticos atípicos**

### **2.1 Mecanismo de acción**

Los antipsicóticos atípicos son psicofármacos que actúan tanto en el bloqueo de los receptores D2 como en los receptores 5HT2A postsinápticos<sup>(9)</sup>. En la vía nigrostriatal el bloqueo de los receptores 5HT2A promueve la liberación de dopamina y revierte el antagonismo D2, disminuyendo los síntomas extrapiramidales. En la vía mesocortical bloquea los receptores 5HT2A abundantes a nivel cortical, lo que aumenta la liberación de dopamina, evitando la exacerbación de síntomas negativos y alteraciones cognitivas. En la vía tuberoinfundibular, el bloqueo de dopamina inhibe la liberación de prolactina y el bloqueo de serotonina la promueve mediante receptores 5HT2A. Por tanto, al bloquear ambos receptores se produce un aumento poco significativo de los niveles de prolactina. En

la vía mesolímbica el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> es insuficiente para revertir el antagonismo dopaminérgico, con lo que se mantiene la mejoría de síntomas positivos como en los antipsicóticos típicos (9).

### **2.1.1 Clozapina**

La clozapina es en la actualidad el prototipo de los antipsicóticos atípicos, ha sido el más estudiado y pertenece a la familia de las dibenzodiazepinas (23). Tiene actividad antagonista sobre los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>2a</sub> y 5HT<sub>3</sub>, los alfa-1 adrenérgicos, los H<sub>1</sub>-histaminérgicos, los muscarínicos y los dopaminérgicos D<sub>4</sub> y D<sub>2</sub> (9). Es de los más efectivos para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos y refractarios al tratamiento, incluyendo el disminuir su violencia y agresión, pero también es el que tiene los efectos adversos más graves (12). Dentro de sus efectos adversos comunes se encuentran el producir sedación y aumento de peso importante, así como disminuir el umbral convulsivo, siendo además dosis dependiente. Uno de los efectos más temidos es la agranulocitosis, que se presenta entre el 0.5 y 2% (9,23).

### **2.1.2 Olanzapina**

Este antipsicótico tiene una vida media de 24 horas y se une a los receptores antagonista serotoninérgico 5HT<sub>2A</sub> y 2C, dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, a los muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>5</sub>, a los histaminérgicos H<sub>1</sub> y a los alfa adrenérgicos. Es efectivo para síntomas positivos y mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como el ánimo en la esquizofrenia y en la fase maniaca o depresiva del TBP. Se ha observado que probablemente también sea eficaz para mejorar la cognición y en algunas demencias (9). Dentro de los efectos adversos se encuentra el producir sedación importante, aunque en menor grado que la clozapina. También aumenta de peso, lo cual se ha asociado a los receptores histamínicos H<sub>1</sub> y

antagonismo de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2C</sub>. La hiperprolactinemia es un efecto adverso raro de éste fármaco (15,23).

### **2.1.3 Risperidona**

Es un antipsicótico atípico a bajas dosis, pero a altas se comporta como un antipsicótico típico. Es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , y de los histamínicos H<sub>1</sub>. Su vida media es de 24 horas. Está aprobado por la FDA para su uso tanto en niños como en ancianos. Ayuda a mejorar cuadros psicóticos crónicos y el estado de ánimo tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. Puede mejorar función cognitiva, así como el ánimo en esquizofrenia y en las fases maniaca y depresiva del TBP<sup>(9)</sup>. Dentro de sus efectos adversos se encuentran el aumento de peso, aunque en mucho menor grado que otros antipsicóticos, como clozapina u olanzapina; otro efecto secundario es el aumento en los niveles séricos de prolactina, aunque en menor grado que los antipsicóticos típicos. Tiene una baja incidencia de discinesia tardía con el uso a largo plazo (12,23).

### **2.1.4 Quetiapina**

Es un antagonista de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , así como histaminérgico H<sub>1</sub>. Tiene una vida media de 7 a 12 horas. Es un antipsicótico atípico útil para psicosis como esquizofrenia o trastorno bipolar con cuadros psicóticos, fase maniaca y depresiva, así como para enfermedad de parkinson. Se ha observado que tiene un excelente efecto en mejorar el estado de ánimo tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar, probablemente también en el área cognitiva de la esquizofrenia y la demencia (9). Como efectos adversos presenta aumento de peso, probablemente por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>. Los síntomas extrapiramidales y la elevación prolactina que produce es mínima (9,12,23).

### **2.1.5 Ziprazidona**

Es un antagonista del receptor dopaminérgico D2, los serotoninérgicos 5-HT2A, 2C, 1A, 1B y 1D, adrenérgico  $\alpha$ 1 e histamínico H1 y es agonista 5-HT1A. Es el único antagonista 5HT1D y agonista 5HT1A e inhibidor de recaptura de serotonina y norepinefrina. Su vida media es de 6 horas (9). Este antipsicótico atípico tiene la gran ventaja de que no aumenta de peso, sus alteraciones metabólicas y síntomas extrapiramidales son mínimos. Presenta riesgo de alargamiento de QT y *Torsade de pointes*. Causa poca a ninguna elevación de prolactina. Se ha observado que quizá tenga cierta acción ansiolítica y antidepresiva (12,23).

### **2.1.6 Aripiprazol**

Es un agonista parcial de los receptores D2 y 5-HT1A, antagonista del receptor dopaminérgico D3, serotoninérgicos 5-HT2A, 5-HT2C y 5-HT7, adrenérgico  $\alpha$ 1 e histaminérgico H1, así como un inhibidor de recaptura de serotonina. Su vida media es de 75 horas. Tiene bajo riesgo de presentar síntomas extrapiramidales, así como de efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, anormalidades de la conducción cardiaca, de aumento de peso, de aumento de prolactina, de alteraciones sexuales y de presentar anormalidades metabólicas. El riesgo de sedación es moderada (9).

## **2.2 Efectos adversos**

Los antipsicóticos atípicos tienen pocos o nulos efectos adversos a comparación de los típicos, pero presentan otros efectos secundarios como las alteraciones metabólicas lo cual está asociado a la afinidad que tienen a receptores de serotonina (5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT6 y 5-HT7), histamínicos H1, muscarínicos (M1, M2, M3, M4 y M5) y los adrenérgicos ( $\alpha$ 1 y  $\alpha$  2). Estas afinidades a la larga son un gran factor de riesgo para el síndrome metabólico, el

cual no deja de ser preocupante para la salud. Entre estos efectos secundario se encuentran aumento de peso, dislipidemia, desregulación de la glucosa sérica e incluso son factor de riesgo para padecer DM2 (9,13,15).

### **2.2.1 Aumento de peso e índice de masa corporal**

El aumento de peso y del índice de masa corporal se ha relacionado en algunos casos con la afinidad que tienen los antipsicóticos atípicos a los receptores serotoninérgicos 5HT2C, 5HT1A, los dopaminérgicos D2 e histamínicos H1. En diversos estudios se ha encontrado que después de un año de tratamiento se tuvo un incremento de peso de aproximadamente de 1kg con ziprasidona, 1.2kg con aripiprazol, 2-3kg con quetiapina o risperidona, 12kg con olanzapina y hasta 12.4kg con clozapina, siendo evidente que estos dos últimos incrementan el peso ponderal mucho más que los previos (12,13,15). En el estudio CATIE, se demostró que este efecto adverso producía altas tasas de deserción terapéutica aún si su efectividad era aceptable y con la olanzapina se identificó que la deserción era de hasta el doble asociada directamente al aumento de peso ( $P < 0.001$ ) (14).

### **2.2.2 Desregulación de la glucosa**

Otro efecto metabólico importante es la desregulación de la glucosa, ya que puede aumentar 2 a 3 veces más el riesgo de diabetes en los pacientes esquizofrénicos tratados con estos antipsicóticos a comparación de la población general (15). En algunos estudios, esta alteración se ha relacionado con la alteración de los receptores histamínicos H1, que pudiera interferir con la supresión del apetito mediada por la leptina. También se ha descrito que los receptores serotoninérgicos 5-HT2C, los muscarínicos M3 y la interleucina 6 (IL-6) pueden ser predictores importantes para el desarrollo de diabetes (13,15). En un estudio se

observó que la clozapina y olanzapina fueron los principales antipsicóticos que aumentaron la glucosa sérica a las 8 y 14 semanas respectivamente <sup>(16)</sup>. En el estudio CATIE, se identificó que el mayor incremento de hemoglobina glucosilada y glucosa sérica fue dado por la olanzapina <sup>(14)</sup>.

### **2.2.3 Dislipidemia: Aumento de colesterol y triglicéridos**

Un tercer efecto metabólico con el uso de antipsicóticos atípicos es la dislipidemia, donde hay aumento de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Estos efectos son más importantes con clozapina, olanzapina y en menor grado con quetiapina, aunque muchas veces este efecto está relacionado con una vida sedentaria y una mala alimentación. El mecanismo de acción respecto al receptor específico se desconoce, pero se relaciona con los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPARs), el cual se encarga de regular la transcripción del metabolismo de lípidos y carbohidratos; también se ha asociado con aumento basal de la IL-6 <sup>(13,15,16)</sup>.

### **III. Adherencia terapéutica a los antipsicóticos**

La pobre o nula adherencia terapéutica es una de las causas más importantes de recaída o rehospitalización en los pacientes con cuadros psicóticos <sup>(17,24)</sup>. Se ha estudiado que con sólo olvidar 1 a 10 días de tratamiento vía oral se puede duplicar el riesgo de hospitalización <sup>(25)</sup>. Además al discontinuar el tratamiento, su recaída es aproximadamente del 10% por mes, por lo que en 6 meses tendrían una probabilidad del 50% o mayor <sup>(9)</sup>. En un estudio se analizó las tasas de recaída al cambiar de un antipsicótico atípico a otro y se encontró que las menores recaídas era con olanzapina y risperidona, en comparación a quetiapina y

ziprasidona <sup>(12)</sup>. En el estudio CATIE, se demuestra que uno de los antipsicóticos atípicos que tuvieron menor deserción fue la olanzapina <sup>(14)</sup>.

#### **IV. Olanzapina vía oral y de depósito intramuscular (Pamoato de olanzapina)**

Los antipsicóticos tienen una respuesta terapéutica adecuada en pacientes con esquizofrenia si 60% o más de los receptores D2 dopaminérgicos están ocupados y la olanzapina oral ha demostrado dicha ocupación con dosis de 10 a 20 mg/día <sup>(17)</sup>. Se realizó un estudio donde se evaluó la respuesta terapéutica de esta nueva presentación y se encontró mayor efectividad que el placebo en todos los resultados ( $p < 0.001$ ). También se demostró que la OP a dosis de 300mg cada 4 semanas por 6 meses en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo era equivalente a la respuestas terapéutica con la presentación en vía oral. Desde el 2009, este antipsicótico fue aprobado por la FDA como pamoato de olanzapina (OP), que es su presentación intramuscular de depósito <sup>(15,17,19)</sup>. Este fármaco puede mitigar la pobre adherencia terapéutica y posiblemente reducir el riesgo de recaídas, el 93% de estos pacientes se mantuvieron sin exacerbación de la sintomatología por 24 semanas con un puntaje total de PANSS menor en la percentila 50, indicando un control de los síntomas adecuado. Al inicio de los ciclos de OP se requiere dar dosis vía oral para mantener la respuesta terapéutica adecuada, aunque ha demostrado ser efectiva si al inicio se aplica dosis intramusculares más elevadas (400mg/semana) o si se aumenta la frecuencia en tiempo los primeros 3 meses, aplicándola entonces cada 2 semanas <sup>(17,18,19)</sup>.

Los efectos adversos más comunes fueron insomnio, aumento de peso, ansiedad y somnolencia, al igual que en la presentación vía oral, pero se encontró que en la vía intramuscular de depósito causó además sedación excesiva en el 1.2% de los pacientes y en el 0.07% de las inyecciones aplicadas (34,825 inyecciones dadas a 2,045 pacientes), estos

síntomas fueron similares a los dados con la sobredosis de olanzapina vía oral. La severidad de la sedación varió desde mareo hasta coma profundo en 24 pacientes. De los hospitalizados, dos fueron por coma, dos fueron intubados, dos con delirium, dos con CCTCG y se tuvo un caso de hipertensión arterial sistémica (18). En un estudio se encontró que dos pacientes con olanzapina de depósito presentaron mareo y después sedación excesiva y/o delirium, probablemente asociado a una inyección intravenosa inadvertida. No hubo diferencias entre en la presión sanguínea ni en el pulso entre ambas presentaciones. Respecto al incremento de peso fue mayor en el grupo de alta dosis y menor en el de baja dosis ( $p=0.04$ ). La incidencia del aumento de peso mayor o igual a 7% en cualquiera de los grupos combinados de 2 semanas (19%,  $p=0.42$ ) o el grupo de 4 semanas (15%,  $p=0.05$ ) y no presentó diferencia significativa con respecto al grupo con vía oral (21%). La incidencia del aumento de peso fue más alta en los grupos de alta dosis (21%,  $p=0.004$ ) y de baja dosis (16%,  $p=0.05$ ) en relación al grupo con muy baja dosis (8%). Respecto a los resultados de laboratorio, se encontraron pocas diferencias significativas entre los grupos. Una excepción fue en el grupo de dosis alta que tuvo una incidencia más alta de niveles de triglicéridos en rango normal a elevado (25%) en relación con la dosis media (10%  $p=0.02$ ) y baja dosis (6%,  $p=0.008$ ) y la dosis muy baja (3%,  $p=0.001$ ), pero no en el grupo de vía oral (14%,  $p=0.09$ ) (19).

## **MÉTODO**

### **Justificación:**

Actualmente con el advenimiento de los antipsicóticos atípicos ha mejorado por un lado los síntomas positivos y negativos, y por otro lado se han disminuido o evitado los efectos adversos clásicos de los antipsicóticos típicos como lo son los síntomas extrapiramidales y discinesia tardía. Sin embargo, se ha reemplazado estos efectos adversos por otros como las alteraciones metabólicas, incluyendo aumento del índice de masa corporal, desregulación de la glucosa, aumento de triglicéridos y colesterol. Actualmente uno de los antipsicóticos más eficaces es la olanzapina vía oral, pero también es uno de los que mayor grado de alteraciones metabólicas provoca.

Recientemente se han realizado protocolos de estudios respecto a la presentación de depósito de este antipsicótico atípico y se ha demostrado que tiene tan buena efectividad y seguridad comparándola con la vía oral. Se sabe que respecto al aumento de peso son similares, pero poco se sabe del resto de variables que intervienen en las alteraciones metabólicas de este antipsicótico vía oral comparado con la vía IM de depósito. Por tanto, en este estudio se pretende analizar tanto la eficacia como la seguridad de la vía oral a comparación de los resultados obtenidos con la vía intramuscular de depósito que se han realizado en los protocolos ya mencionados anteriormente. Y respecto a la seguridad, se espera analizar específicamente el índice de masa corporal, circunferencia abdominal, glucosa, enzimas hepáticas, colesterol y triglicéridos para obtener información más específica respecto a la seguridad en las alteraciones metabólicas.

**Planteamiento del problema:**

El uso de antipsicóticos de acción prolongada es una herramienta útil para tratar a los pacientes que sufren de esquizofrenia. Se ha propuesto que este método permite una mejor adherencia terapéutica, menor frecuencia de efectos secundarios por la forma de liberación y mayor satisfacción con el tratamiento, por esto es necesario determinar si la eficacia y la seguridad del tratamiento con olanzapina vía oral es semejante a comparación del tratamiento con olanzapina de depósito, a través de la medición de la severidad de los síntomas con la escala de PANSS, los estudios paraclínicos (glucosa, colesterol y triglicéridos) y somatometría (índice de masa corporal, circunferencia abdominal).

**Objetivos:**

- Conocer la eficacia del tratamiento con olanzapina vía oral contra el tratamiento de depósito, a través de la medición de la severidad de los síntomas con la escala de PANSS
- Conocer la seguridad respecto a las alteraciones metabólicas del tratamiento con olanzapina vía oral contra el tratamiento de depósito, a través de la medición de estudios paraclínicos (glucosa, colesterol y triglicéridos) y somatometría (índice de masa corporal, circunferencia abdominal).

**Hipótesis:**

- La olanzapina vía oral es igual de eficaz que la de depósito, medida a través de la escala de PANSS y su seguridad es mayor al presentar menos alteraciones metabólicas que la de depósito, medidas con estudios paraclínicos (glucosa, colesterol y triglicéridos) y somatometría (índice de masa corporal, circunferencia abdominal).

## Hipótesis estadística:

- $H_0$  PANSS total evaluación 1 = PANSS total evaluación 2
- $H_1$  PANSS total evaluación 1 < PANSS total evaluación 2

Donde la evaluación 1 es el grupo con tratamiento a base de olanzapina IM de depósito y la evaluación 2 es el que recibió olanzapina vía oral.

**Variables:**

## Dependientes:

- Eficacia. Es la capacidad farmacológica de alcanzar el efecto terapéutico adecuado medido mediante los cambios en la escala de PANSS.
- Seguridad. Es la característica farmacológica de producir los mínimos efectos adversos, medidos mediante los cambios en la somatometría y estudios paraclínicos.

## Independientes:

- Olanzapina vía oral. Fármaco psicotrópico perteneciente a los antipsicóticos atípicos el cual está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y se administra ingiriéndolo diariamente.

- Olanzapina intramuscular de depósito. Fármaco psicotrópico perteneciente a los antipsicóticos atípicos el cual está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y se administra inyectándola muscularmente cada 4 semanas.

**Población y tamaño de la muestra:**

Se evaluaron 28 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que estuvieron en tratamiento con olanzapina de depósito por 6 meses y que actualmente estaban en tratamiento con la presentación vía oral, los cuales acuden a la consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. El estudio fue una muestra no probabilística.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide ya establecido en su expediente del HPFBA
- Pacientes que sean mayores de 18 años de edad y menores de 60 años
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con olanzapina vía oral actualmente
- Pacientes que hayan estado en tratamiento con olanzapina de depósito previamente y actualmente con olanzapina vía oral
- Pacientes que no hayan dejado de acudir a consultas de seguimiento al Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez hasta el momento
- Pacientes que acepten voluntariamente entrar al protocolo de estudio
- Pacientes que tengan o no criterios de internamiento hospitalario

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que tengan nulo apego al tratamiento farmacológico establecido por más de una semana
- Pacientes que tengan movimientos anormales debido a otra enfermedad médica (como Enfermedad de Parkinson) o alteraciones metabólicas (como DM)
- Pacientes que no concluyan la evaluación clinimétrica completa

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que decidan no continuar en el protocolo de investigación
- Pacientes que se les diagnostique alguna enfermedad médica que modifique directamente su metabolismo (como enfermedad tiroidea o diabetes)
- Pacientes que se les diagnostique alguna enfermedad médica que presente movimientos anormales (como Enfermedad de Parkinson)

**Tipo de estudio:** Estudio en dos tiempos de tipo prospectivo y comparativo.

### **Instrumentos:**

Se aplicaron las escalas de PANSS, se realizaron estudios paraclínicos (glucosa, colesterol y triglicéridos) y somatometría (peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal).

El PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) evalúa la severidad de los síntomas en la esquizofrenia. Cuenta con 30 ítems, cada uno va del 1 (sin presencia de síntomas) hasta 7 (síntomas extremadamente severos). La suma de los 30 ítems se define como el score total del PANSS que va de 30 a 210. Las subescalas positivas y negativa tienen 7 de los 30 ítems, y el score va de 7 a 49. La subescala de psicopatología general incluye 16 de 30 ítems y el score va de 16 a 112. Los parámetros normales de los estudios paraclínicos son glucosa sérica de 75 a 110, colesterol total menor de 200mg/dL y triglicéridos de 40 a

150mg/dL. Y en los rangos normales de la somatometría, se encuentra del índice de masa corporal entre 19 y 30, y del circunferencia abdominal <90cms.

### **Procedimiento**

De noviembre del 2011 a mayo del 2012 se les solicitó por escrito su consentimiento informado para participar en este protocolo de estudio, incluyendo una toma de muestra sanguínea a los 28 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que estuvieron en tratamiento con olanzapina de depósito y que actualmente se encontraban con olanzapina vía oral.

Una vez autorizada su participación y a través de una entrevista semi-estructurada, se les aplicó la escala de PANSS para determinar la severidad de síntomas psicóticos y se tomó la somatometría incluyendo índice de masa corporal y circunferencia abdominal. También se les solicitó estudios paraclínicos que incluyan glucosa, colesterol y triglicéridos (esto no les generará ningún costo ya que los estudios se tomarán en el hospital psiquiátrico fray Bernardino y todos ellos tiene nivel de exento, ya establecido en su expediente clínico).

Finalmente los resultados obtenidos de la escala de PANSS, las mediciones de los estudios paraclínicos y la somatometría se compararon con los obtenidos durante su tratamiento con olanzapina de depósito con el fin de determinar las diferencias respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento actual con olanzapina vía oral. Para el análisis estadístico se utilizó pruebas de resumen (media, desviación estándar, moda, porcentajes) y para comprobación de hipótesis se utilizó prueba “*t*” de students.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En el presente estudio se solicitó el consentimiento informado por escrito a todos los pacientes que participaron en el mismo para aplicarles la escala de PANSS, así como su autorización para la toma de muestra sanguínea con el fin de obtener la química sanguínea y perfil de lípidos con fundamento en los artículos 80, 81 y 83 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial celebrada en el 2002 para la guía en la investigación médica. Por otro lado, es importante puntualizar que todos los pacientes que se encuentran dentro de este protocolo de estudio tienen un nivel socioeconómico de “exento” en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, por lo que todos los estudios arriba mencionados no tendrán ningún costo para el paciente ni sus familiares.

## RESULTADOS

De los 28 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en un principio, 8 (28.57% del total de la muestra) se eliminaron durante el estudio debido a que requirieron cambio de antipsicótico por falta de respuesta terapéutica a olanzapina vía oral, al final del estudio permanecieron 20 pacientes. Se obtuvo la media, desviación estándar y porcentaje de los datos demográficos del grupo de estudio y por género.(Tabla 1) De los resultados totales, 70% fueron mujeres y 30% hombres. En la edad se obtuvo una media de 38.5 (DE 9.31) para todo el grupo, en los hombres fue de 35.59 (DE 9.95) y en mujeres de 39.92 (DE10.27). En las características demográficas del grupo se obtuvo que la mayoría tiene escolaridad básica (primaria en el 70%), son desempleados y solteros (90%).

**Tabla 1. Descripción de los datos demográficos por sexo y totales.**

	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>EDAD</b>	<b>35.59 ± 8.95</b>	<b>39.92 ± 10.27</b>	<b>38.50 ± 9.31</b>
<b>PRIMARIA</b>	<b>71.42%</b>	<b>75%</b>	<b>70%</b>
<b>SECUNDARIA</b>	<b>14.28%</b>	<b>12.5%</b>	<b>15%</b>
<b>PREPARATORIA</b>	<b>14.28%</b>	<b>12.5%</b>	<b>15%</b>
<b>TRABAJA</b>	<b>14.28%</b>	<b>0%</b>	<b>10%</b>
<b>CASADOS</b>	<b>14.28%</b>	<b>0%</b>	<b>10%</b>
<b>SOLTEROS</b>	<b>85.71%</b>	<b>100%</b>	<b>90%</b>

En la tabla 2 se describe la comparación de la somatometría, incluyendo peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal. Los primeros dos datos fueron numéricamente diferentes en un punto mayor en la segunda evaluación a comparación de la primera. El peso [ $t = -0.39$  (19gl),  $p = 0.695$ ] fue de 76.6 (DS 17.07) en la evaluación 1 y de 77.1 (DS 16.96) en la evaluación 2, en el IMC [ $t = -0.33$  (19gl),  $p = 0.738$ ] fue de 27.9 (DS 6.43) en la evaluación 1 contra 28.0 (DS 6.41). La circunferencia abdominal [ $t = 0.324$  (19gl),  $p = 0.324$ ] fue de 70.4 (19.39) contra 69.9 (DS 18.43). Ninguno de los datos antes mencionados tuvo diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 2 también se describe la eficacia medida con la escala de PANSS. En la subescala de PANSS positivo fue de 11.95 (DS 3.83) contra 14.25 (DS 6.01) con una  $t$  de -2.09 ( $p = .05$ ) de la primera a la segunda evaluación, lo cual fue estadísticamente significativo [ $t = -2.9$  (19gl),  $p = 0.050$ ]. Las calificaciones del PANSS negativo fueron 14.75 (DS 3.9) contra 16.20 (DS 5.38) de la primera a la segunda evaluación con una prueba  $t$  de -1.43 ( $p = .167$ ), no fue estadísticamente significativo [ $t = -1.43$  (19gl),  $p = 0.167$ ]. En el PANSS en psicopatología general, la calificación de la evaluación 1 contra la evaluación 2 fue de 19.50 (DS 3.78) vs 21.05 (DS 4.17) sin ser estadísticamente significativo [ $t = -1.68$  (19gl),  $p = 0.108$ ]. La calificación total del PANSS fue la siguiente en las evaluaciones mencionadas 46.25 (DS 7.82) vs 52.60 (DS 12.63), con diferencia significativa [ $t = -1.93$  (19gl),  $p = 0.068$ ].

**Tabla 2. Descripción de la comparación de variables entre la 1° y 2° evaluación**

Características Clínicas	Primera Evaluación				Segunda Evaluación				“t” (19gl)	P
	Media	ds	Mín	máx	media	Ds	mín	máx		
Peso	76.65	17.07	52	124	77.10	16.96	51	123	-0.39	.695
IMC	27.91	6.43	20	49.6	28.04	6.41	19	49.6	-0.33	.738
Circunferencia abdominal	70.40	19.39	52	118	69.95	18.43	54	118	1.01	.324
PANSS Positivo	11.95	3.83	8	21	14.25	6.01	8	26	-2.09	.050
PANSS negativo	14.75	3.90	10	24	16.20	5.38	9	26	-1.43	.167
PANSS psicopato. Gral.	19.15	3.78	14	27	21.05	4.17	14	28	-1.68	.108
PANSS Total	46.35	7.82	32	65	52.60	12.63	35	74	-1.93	.068

En la tabla 3 se describen los resultados de laboratorio como parte de la evaluación de la seguridad. En la evaluación uno y dos, el sodio [ $t = -4.83$  (19gl),  $p 0.000$ ] y el potasio [ $t = -5.380$  (19gl),  $p 0.000$ ] obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa donde la media aumentó de la primera a la segunda evaluación. El sodio aumentó de 138.20 a 141.80 y el potasio aumentó de 3.79 a 4.68. La creatinina [ $t = 0.301$  (19gl),  $p 0.760$ ] y la glucosa [ $t = 0.580$  (19gl),  $p 0.569$ ] no fueron estadísticamente significativas, aunque numéricamente disminuyó su media en la segunda evaluación. En las pruebas de funcionamiento hepático no se obtuvo una diferencia significativamente estadística excepto

en la enzima alanin trasferasa (ALT) [ $t=2.050$  (19gl),  $p=0.054$ ], donde de la primera a la segunda evaluación disminuyó de 26.6 a 22.5, con una  $p=0.054$ . Finalmente en el perfil de lípidos únicamente en el colesterol HDL se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa [ $t=2.249$  (19gl),  $p=0.037$ ], donde los resultados aumentaron de la primera a la segunda evaluación.

**Tabla 3. Descripción y comparación de los resultados de laboratorio en los pacientes estudiados por grupos de tiempo**

Resultados de laboratorio	Primera Evaluación				Segunda Evaluación				“t” (19gl)	p
	Media	Ds	min	max	media	Ds	Min	max		
Sodio	138.20	1.28	136	140	141.80	3.65	134	146	-4.833	.000
Potasio	3.79	.35	3.40	4.50	4.68	.48	3.80	5.20	-5.380	.000
Creatinina	.84	.09	.60	.91	.83	.05	.70	.90	.301	.766
Glucosa	96.55	9.83	85	122	95.45	4.44	84	100	.580	.569
Albumina	4.19	.09	4.10	4.40	4.14	.12	3.90	4.40	1.345	.194
Bilirrubina	.65	.10	.50	.80	.71	.18	.50	1.10	-1.525	.144
AST	29.30	9.94	15	42	30.80	8.68	15	46	-1.211	.241
ALT	26.60	10.08	11	38	22.50	5.53	12	30	2.050	.054
Fosfatasa	92.15	3.67	87	98	96.80	15.99	78	130	-1.273	.218
Colesterol	190.50	21.25	142	212	189.90	18.34	151	226	.140	.890
HDL-C	54.70	12.61	36	76	60.45	11.53	39	75	-2.249	.037
TGL	184.25	7.84	174	200	186.80	15.19	162	220	-.676	.507
LDL	81.40	7.65	68	90	79.10	9.22	63	90	.855	.403

## DISCUSIÓN

En la comparación de la seguridad entre ambas presentaciones de la olanzapina se evaluaron las alteraciones metabólicas mediante la somatometría y los estudios paraclínicos. Respecto a la somatometría el peso y el IMC los resultados aumentaron numéricamente en la segunda evaluación (con vía oral) aunque no fue estadísticamente significativa, mientras que en la circunferencia abdominal disminuyó numéricamente un punto en la segunda evaluación aunque tampoco fue estadísticamente significativo. Por tanto los resultados de esta primera parte de la seguridad, la vía oral tuvo peores resultados en valores absolutos respecto al aumento del IMC, pero no así de la circunferencia abdominal. El resultado del aumento de peso y del IMC difiere con los resultados obtenidos en el estudio de Jing Zhang et al <sup>(18)</sup>, donde encontraron un aumento de peso significativo.

En la segunda parte de la evaluación de la seguridad, es decir con los estudios paraclínicos, en este estudio se encontró aumento estadísticamente significativo en sodio, potasio y colesterol HDL en la evaluación con olanzapina vía oral a comparación de la vía intramuscular. Así como un aumento en bilirrubina, AST, fosfatasa alcalina y triglicéridos, aunque no son estadísticamente significativos. Estos últimos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Kane et al <sup>(19)</sup>, donde no se encontraron diferencias significativas y difieren con los obtenidos por Zhang et al <sup>(18)</sup>, donde aumentó los niveles de triglicéridos con el uso de olanzapina de depósito intramuscular.

En la comparación de la eficacia entre la olanzapina vía oral y la intramuscular se obtuvo en la escala de PANSS un aumento de 2 puntos en la subescala de síntomas positivos, negativos y psicopatología general en la segunda evaluación (vía oral) a comparación con la otra presentación, aunque sólo la subescala de síntomas positivos fue estadísticamente significativa. Respecto al score total, se obtuvo una diferencia significativa tanto numérica como estadísticamente, reportando menor eficiencia en la vía oral. Estos resultados difieren con los resultados obtenidos con Kane et al <sup>(19)</sup>, quien no encontró diferencias entre ambos grupos.

## **CONCLUSIÓN**

El objetivo de este estudio fue conocer la eficacia del tratamiento con olanzapina vía oral contra el tratamiento de depósito, a través de la medición de la severidad de los síntomas con la escala de PANSS, así como la seguridad respecto a las alteraciones metabólicas del tratamiento con olanzapina vía oral contra el tratamiento de depósito, a través de la medición de estudios paraclínicos y somatometría. Respecto a la seguridad se observó que la vía oral fue discretamente menor que la vía de depósito intramuscular en valores numéricos absolutos, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Estos resultados arrojan que no hay una comprobación de la hipótesis respecto a la seguridad, donde se planteó que sería mayor con la presentación vía oral y por el contrario se concluye que hay menor o igual seguridad con la vía antes mencionada. Respecto a la eficacia con la vía oral, se planteó la hipótesis que no habría una diferencia entre ambas presentaciones. Sin embargo, los resultados obtenidos tampoco comprobaron esta hipótesis ya que se demostró que la vía oral tuvo un score total mayor en la escala de PANSS a comparación de la vía de depósito intramuscular, siendo entonces esta primera vía menos eficaz que la segunda, incluso con resultados estadísticamente significativos en el score total.

Una limitación importante en el presente estudio es que la muestra es muy pequeña por lo que sería difícil poder transpolar estos resultados a la población general. Otra limitación es que aunque se les dio seguimiento a los pacientes en todo momento, durante el protocolo que se realizó con pamoato de olanzapina, se otorgó a los pacientes el medicamento; mientras que en este estudio sólo se vigiló la ingesta adecuada pero no se les brindó la olanzapina vía oral. Esta diferencia en el seguimiento tendría que ser una variable a considerar entre las comparaciones de los estudios.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Colodrón A. De Kraepelin al DSM III. Arch Psiq. 2010. 73(4): 1-13.
2. Patiño J. El mundo esquizofrénico. En: Patiño J. Psiquiatría clínica. México: Salvat; 1980. p. 145-185.
3. Ey H. Trastornos psicóticos. En: Ey H. Tratado de Psiquiatría. 8º edición. España: Masson; 1978. p. 438-457.
4. Buchanan RW and Carpenter WT. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. En: Sadock, BJ. and Sadock, VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1330-1346.
5. Keith S, Kendler KS, McGlashan T. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: López-Ibor, JA y Valdés MM. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2002. p. 333-386
6. Bromet EJ, Dew MA and Eaton WW. Epidemiology of Psychosis with Special Reference to Schizophrenia. En: Tsuang MT and Tohen M. Textbook in Psychiatric Epidemiology. 2º Edition. US: John Wiley & Sons Inc.; 2002. 365-387.
7. López-Ibor, JA y Valdés MM. Introducción. En: López-Ibor, JA y Valdés MM. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2002. p. XXI-XXXIII.
8. García PP y Margaritos LM. Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes. García PP y Margaritos LM. Guía de bolsillo de la Clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. 3º edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2008. 70-88.
9. Stahl, SM. Chapter 11 Antipsychotic Agents. En: Stahl, SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. 2<sup>nd</sup> Edition. California, US: Cambridge University Press; 2000. p. 401-458.

10. Novick D, Haro JM, Bertsch JB, and Haddad PM. Incidence of Extrapiramidal Symptoms and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. Thirty-Six Month Results From the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study. *J Clin Psychopharm.* 2010; 30 (5): 531-540.
11. Kane, JM and Correll, CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(9): 1115–1124
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al.. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (4): 611-622.
13. Nasrallah, HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psych.* 2008; 13: 27–35.
14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353(12): 1209-1223.
15. Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, Bernardo M and Kirkpatrick B. Metabolic Effects of Olanzapine in Patients With Newly Diagnosed Psychosis. *J Clin Psychopharma.* 2011; 31 (2): 154-159.
16. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. Changes in Glucose and Cholesterol Levels in Patients With Schizophrenia Treated With Typical or Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 290–296
17. Mamo D, Kapur S, Keshavan M, Laruelle M, Taylor CC, Kothare PA et al. D2 Receptor Occupancy of Olanzapine Pamoate Depot Using Positron Emission Tomography: An Open-label Study in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* Nature Publishing Group. 2008; 33: 298–304.

18. Zhang J. FDA Clinical Review of Olanzapine Pamoate Depot in the Treatment of Schizophrenia. Division of Psychiatry Products Food and Drug Administration. 2007. Pp. 1-50.
19. Kane J, Detke H, Naber D, Sethuraman G, Lin D, Bergstrom RF and MacDonnell D. Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010; 167 (2): 181-189.
20. Panksepp, J. Biological Psychiatry Sketched: Past, Present and Future. En: Panksepp, J. *Textbook of Biological Psychiatry*. New Jersey, US: Wiley-Liss; 2004. 3-32.
21. Rodríguez FJ, Fernández AN y Baly GA. Apreciaciones sobre la clasificación internacional de enfermedades. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2000; 38(3): 215-219.
22. Moon, KF. The history of psychiatric classification: From Ancient Egypt to Modern America [sitio web]. The development of DSM. University of Georgia: Moon KF; 2004 [actualizada en el 2004; acceso en abril del 2012]. Disponible en: [http://kadi.myweb.uga.edu/The\\_Development\\_of\\_the\\_DSM.html](http://kadi.myweb.uga.edu/The_Development_of_the_DSM.html)
23. Salín-Pascual R. Esquizofrenia: Aspectos clínicos, neurobioquímicos y de tratamiento. En: Salín-Pascual R. *Neurobioquímica y Psicofarmacología en las Enfermedades Psiquiátricas*. México; 2008. 280-312.
24. Conley K, Kelly D, Love RC and McMahon RP. Rehospitalization Risk With Second-Generation and Depot Antipsychotics. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2003; 15 (1): 23-31.
25. West JC, Marcus SC, Wilk J, Countis LM, Regier DA, and Olfson M. Use of Depot Antipsychotic Medications for Medication Nonadherence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008; 34 (5): 995–1001.

## ANEXO I

MEXICO D.F. A \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 2012

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Con fundamento en los artículos 80, 81 y 83 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, el que suscribe,

\_\_\_\_\_,

autoriza al médico Martha Díaz Rodríguez, médico residente del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, para que realice, una vez que se me ha proporcionado información suficiente para dicho procedimiento y las posibles complicaciones, secuelas o riesgos que puedan resultar de su aplicación de un instrumento clinimétrico de investigación y heteroaplicable: Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS); así como para la toma de una muestra de sangre para valorar el metabolismo, el cual incluirá química sanguínea y perfil de lípidos.

\_\_\_\_\_  
(Nombre completo y firma de quien autoriza)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del primer testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del segundo testigo