

Cambio de haloperidol a olanzapina en una muestra de pacientes peruanos esquizofrénicos con extrapiramidalismo

Jorge Tamayo¹, Alberto Fernández², Jorge Holguín³, Cecilia Adrianzén⁴,
 Luis Vílchez⁵, Eduardo Ruiz⁶, Bertha Saavedra⁷

RESUMEN

Objetivo: la eficacia y seguridad del cambio de tratamiento de haloperidol a olanzapina fueron evaluadas en una muestra étnicamente homogénea de pacientes Peruanos con esquizofrenia y síntomas extrapiramidales. **Material y método:** treinta pacientes peruanos con esquizofrenia (criterios del DSM-IV) con extrapiramidalismo en el momento de su ingreso fueron cambiados abruptamente de haloperidol (≤ 20 mg/día) a olanzapina (10 a 20 mg/día) para ser evaluados durante 8 semanas. Se utilizaron la escala de Simpson Angus (SAS) y la de Acatisia de Barnes (BAS) para evaluar los cambios en la severidad de los síntomas extrapiramidales. Las escalas *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y la de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S) fueron utilizadas para evaluar cambios en la severidad de la síntomatología propia de la esquizofrenia. También se utilizó la *Qualit Life of Scale* (QLS - calidad de vida) y se registraron los eventos adversos, los cambios en signos vitales y valores de laboratorio que aparecieron tras la conversión de un medicamento a otro. **Resultados:** el análisis multivariado demostró una disminución significativa en el puntaje total de las escalas SAS, BPRS, PANSS, CGI-S y QLS ($p < 0.001$) Y BAS ($p < 0.006$). El cambio se registró desde la primera semana de tratamiento con olanzapina en todas las escalas. Las dosis promedio de olanzapina fueron de 12.5 mg/día. Por otro lado, se registraron efectos secundarios en el 40% de los pacientes durante el transcurso del estudio, siendo los más significativos el estreñimiento y el aumento de peso. **Conclusiones:** este estudio mostró que el cambio de tratamiento de haloperidol a olanzapina en esta muestra de pacientes

peruanos con esquizofrenia, puede llevar a la reducción de la severidad de los síntomas extrapiramidales previos y a una mejoría en la psicopatología residual.

Palabras clave: esquizofrenia, antipsicóticos, acatisia, parkinsonismo.

SWITCHING FROM HALOPERIDOL TO OLANZAPINE IN A SAMPLE OF PERUVIAN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS

ABSTRACT

Objective: efficacy and safety of change from haloperidol to olanzapine was evaluated in a sample of homogeneous population of Peruvian schizophrenic patients with extrapyramidal symptoms. **Methods:** thirty Peruvian patients with schizophrenia (DSM-IV criteria) were changed from haloperidol ≤ 20 mg/d to olanzapine 10 to 20 mg/d for eight weeks. Potential changes in the extrapyramidal symptoms observed in all the patients at study baseline were evaluated using Simpson Angus Scale (SAS) and Barnes Akathisia Scale (BAS). Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), positive and

Received: 11 julio 2006 Accepted: 31 julio 2006

¹Universidad CES, Medellín Colombia. ^{2,5,6,7}Hospital “Víctor Larco Herrera”. Lima, Perú. ³Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ⁴Lilly Research Laboratories, Región Andina, Caribeña y Centroamericana. Correspondencia: Jorge Tamayo, Catedrático de la Universidad CES, Medellín, Colombia. Dirección: Calle 7 # 39-197 (1619), Intermédica, Medellín, Colombia. E-mail: tamayojm@gmail.com

negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression Severity (CGI-S) were also administered to evaluate changes in efficacy. Additionally, Quality of Life Scale (QLS) was used and adverse events were registered. *Results:* multivariate analysis found a statistical decrease in SAS, BPRS, PANSS and QLS ($p < 0.001$) and BAS ($p < 0.006$) change was registered from the first week of olanzapine administration in all scales. Forty percent of patients experienced some type of adverse events during the trial, with constipation and weight gain being reported most frequently. *Conclusions:* switching from haloperidol to olanzapine could offer not only a reduction in extrapyramidal symptoms, but also an improvement in efficacy measures and quality of life in the treatment of this sample of Peruvians patients with schizophrenia.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, akathisia, parkinsonism.

El uso de los "neurolépticos" en psiquiatría desde 1953, además de revolucionar el tratamiento de la esquizofrenia, tuvo un gran impacto en la investigación en neurociencias y en el desarrollo de los ensayos farmacológicos¹. Los llamados antipsicóticos típicos o convencionales cambiaron el perfil de la enfermedad, permitieron desinstitucionalizar a los enfermos y fueron punto de partida para la investigación en etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, los antipsicóticos convencionales suelen tener una acción limitada al control de los síntomas positivos de la enfermedad y producen una gama amplia de síntomas colaterales que en muchos casos llegan a limitar severamente el funcionamiento, bienestar y calidad de vida de la persona que los utiliza, comprometiendo la adherencia al tratamiento y exponiendo al paciente a un mayor riesgo de recurrencias y rehospitalizaciones en comparación con los antipsicóticos atípicos^{2,3}.

Dentro de los efectos colaterales más frecuentes destacan los síndromes extrapiramidales (SEP) dependientes del bloqueo de los receptores D₂ en la vía nigroestriatal A9. Los SEP de mayor frecuencia son las distonías agudas, el parkinsonismo y la acatisia. La discinesia tardía es otro efecto secundario dependiente del bloqueo de receptores D₂ que se presenta como consecuencia del uso de dosis terapéuticas a largo plazo de estos fármacos. El mismo se ha considerado como un fenómeno neurodegenerativo y muchas veces irreversible. Kane señala que la distonía tardía y la discinesia tardía se presentan entre el 4 y 5% de los pacientes durante el primer año de tratamien-

to y este porcentaje se incrementa de 4 a 5% por año a lo largo de los primeros 5 años de tratamiento⁴. Además, se estima que cerca de un tercio de pacientes tratados con antipsicóticos convencionales no muestran una respuesta satisfactoria en el control de los síntomas psicóticos, lo cual asociado a un bajo perfil de tolerabilidad y a la pobre eficacia sobre síntomas negativos, cognoscitivos o afectivos, se presentan como un obstáculo para la reintegración del paciente a las actividades de la vida diaria⁵.

Por el contrario, la introducción en la práctica clínica de los antipsicóticos atípicos -mejor llamados de segunda generación (ASG)- con el redescubrimiento de la clozapina en 1991, permitió observar un mejor perfil de seguridad respecto al extrapiramidalismo y un mayor control de los síntomas psicóticos en general. Diferentes estudios clínicos y metanálisis comparando los ASG con los convencionales permiten observar, en un nivel variable, no sólo una mejoría clínica global significativa con los primeros, sino también un impacto positivo en otro grupo de síntomas como los afectivos y cognoscitivos⁶.

En dos estudios latinoamericanos previos de cambio/conversión de haloperidol a olanzapina se demostró una reducción significativa de los SEP y una mejoría adicional en diferentes síntomas a pesar de que los pacientes se encontraban estables al momento del cambio⁷⁻⁸. El primer estudio, uno multicéntrico desarrollado en varios países de la región, incluyó a 94 pacientes, 83 de los cuales terminaron el estudio. El análisis estadístico reveló una disminución en los valores de la escala de síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS), la subescala de síntomas positivos de la PANSS, la subescala de síntomas negativos de la PANSS, la escala de evaluación psiquiátrica breve (BPRS) y la escala de impresión clínica global-severidad de la enfermedad (CGI-S) ($p < 0.001$). La disminución porcentual de las escalas de efectos secundarios fue: escala de Simpson-Angus para extrapiramidalismo (SAS) = 87.2%; la escala de Barnes para acatisia (BAS) = 82.4% y la AIMS = 81.4% (Costa e Silva, et al, 2001). El segundo estudio, también multicéntrico, fue realizado en Argentina e incluyó a 151 pacientes, de los cuales sólo 4 abandonaron el estudio. El análisis de punto final vs el basal reveló una diferencia estadísticamente significativa en la escala de SAS (2.2 vs 6.8, $p < 0.001$)⁸.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del cambio de haloperidol a olanzapina en una muestra de pacientes peruanos esquizofrénicos (según criterios diagnósticos del DSM-

IV) que estaban siendo tratados con dosis terapéuticas de haloperidol (10 a 20 mg/día) por al menos durante 4 semanas antes de la primera visita del estudio, y que tenían extrapiroamidalismo evidenciado por un puntaje mayor o igual a 3 en la SAS, con la hipótesis de que dicho cambio permitiría una reducción en la severidad de los SEP desde la primera semana de tratamiento con olanzapina según las escalas de SAS⁹ y la de acatisia de Barnes¹⁰.

A diferencia de los dos estudios latinoamericanos anteriores, la muestra de pacientes seleccionada para éste estuvo basada exclusivamente en la población nativa del Perú. En el estudio latinoamericano de Costa e Silva, et al⁷ fueron incluidos pacientes de diversas nacionalidades mezclas étnicas y culturas. En el estudio de Rovner, et al⁸, se incluyeron pacientes argentinos con predominio de raza blanca. Así, este es el primer estudio latinoamericano en examinar la conversión de un tratamiento con un antipsicótico convencional a uno con un antipsicótico atípico en una población étnicamente homogénea, según nuestros hallazgos en la revisión de las publicaciones psiquiátricas latinoamericanas o en referencia a poblaciones latinoamericanas. Hasta hoy, no teníamos información alguna sobre el impacto de la conversión de haloperidol a olanzapina en la eficacia y tolerabilidad de pacientes esquizofrénicos étnicamente homogéneos del Perú u otro país latinoamericano, pero no anticipábamos diferencias significativas respecto a los resultados de otros estudios con poblaciones no homogéneas, según la experiencia previa de los investigadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio abierto, prospectivo, no controlado, de 8 semanas de duración, realizado entre julio a diciembre del 2000 en los servicios de consulta externa y de hospitalización en el Hospital "Víctor Larca Herrera" en Lima, Perú, con una muestra de 35 pacientes esquizofrénicos según criterios diagnósticos del DSM-IV. Todos los pacientes y sus responsables legales firmaron el consentimiento informado que fue leído y entregado antes de emprender cualquier procedimiento del estudio. Se incluyeron pacientes varones o mujeres mayores de 18 años, en condición de hospitalizados o ambulatorios, que habían estado recibiendo dosis terapéuticas de haloperidol oral por un período mínimo de 4 semanas, y que presentaban síntomas extrapiroamidales significativos evidenciados por un puntaje mayor o igual a 3 en la escala de SAS. Se excluyeron pacientes con enfermedades no psiquiá-

tricas severas, glaucoma de ángulo agudo, historia de leucopenia, hipersensibilidad o alergias conocidas a la olanzapina, diagnóstico de abuso o dependencia de sustancias psicoactivas y un puntaje menor a 3 en la escala de SAS. Antes de hacer el cambio el paciente debía estar recibiendo una dosis entre 10 a 20 mg de haloperidol.

Además de la exploración del objetivo primario, también fueron evaluados cambios en eficacia utilizando escalas como la PANSS¹¹, la BPR¹², la CGI-S¹³ y la escala de calidad de vida (QLS)¹⁴. La seguridad en otros aspectos diferentes al extrapiroamidalismo fue evaluada mediante el registro semanal de los eventos adversos. Las escalas en mención fueron aplicadas semanalmente durante 8 semanas.

Además se evaluó la calidad de vida de estos pacientes al inicio y al finalizar el estudio. Los anticolinérgicos benzotropina y biperideno fueron permitidos en una dosis no mayor a 6 mg/día a lo largo de todo el estudio, siempre y cuando persistieran los SEP o los mismos reaparecieran tras la descontinuación progresiva de los anticolinérgicos. La profilaxis anticolinérgica no fue permitida.

A todos los pacientes se les realizó los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, hemograma, recuento de plaquetas, valores corpusculares, glicemia en ayunas, nitrógeno uréico, creatinofosfokinasa (CPK), pruebas hepáticas, examen completo de orina y electrocardiograma al inicio y al finalizar el estudio.

Análisis estadístico

Las evaluaciones de eficacia y seguridad se realizaron mediante técnicas multivariadas. Se usó el análisis de varianza multivariante (MANOVA) para medidas repetidas y el contraste polinomial para determinar la tendencia del perfil de las escalas de eficacia y seguridad. Además se comparó la calidad de vida de estos pacientes al inicio y al finalizar el estudio utilizando la misma técnica estadística.

Se describieron los eventos adversos y se compararon los cambios de los valores hematológicos y bioquímicos (visita 2 vs visita 8), mediante la prueba *t-student* para datos relacionados. Todas las evaluaciones estadísticas se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

Procedimiento

Participaron en el estudio 6 investigadores. Todos los pacientes y sus representantes legales firmaron

el consentimiento informado en la visita 1 (V1). La evaluación inicial consistió en la elaboración de la historia clínica, examen mental y físico, revisión de los criterios de inclusión y de exclusión, y se aplicaron las escalas de eficacia y seguridad. En la segunda visita (V2) se revisaron nuevamente los criterios de inclusión, se repitieron las escalas de eficacia y seguridad, se tomaron las muestras de sangre para los exámenes de laboratorio, el ECG y se cambió la medicación de haloperidol a olanzapina. La dosis inicial de olanzapina fue de 10 mg/día administrada en la noche. A partir de la visita 3 el investigador podía incrementar o disminuir la dosis de olanzapina en un rango entre 5 a 20 mg/día.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se evaluaron 35 pacientes con una media de edad de 31 años 60% fueron mujeres. Todos los pacientes eran de origen peruano, y ninguno tuvo antecedentes patológicos de importancia. Dos pacientes fueron descontinuados del estudio en la visita 2 por decisión de sus familiares. Dos pacientes fueron retirados por encontrarse anomalías en los exámenes auxiliares en un caso y en el electrocardiograma basal en el otro. Treinta y un pacientes tuvieron la visita 2 iniciaron con olanzapina. Un paciente completó sólo hasta la visita 3 y fue retirado por falta de cumplimiento con la medicación. La muestra obtenida en la última visita fue de 30 pacientes.

Eficacia y seguridad

La dosis promedio de haloperidol antes de la V1 fue de 11mg/día, y de 10 mg/día entre la V1 & la V2. La dosis promedio de olanzapina durante las 7 semanas de administración fue de 12.5 mg/día.

El análisis estadístico de las escalas de eficacia y de seguridad mostró una disminución estadísticamente significativa en los puntajes totales de las escalas usadas en el estudio, como se aprecia en la tabla 1.

Entre las visitas 1 y 2 no se observaron cambios significativos debido a que los pacientes continuaron con haloperidol, pero una semana después de realizar el cambio a olanzapina se evidenció una mejoría significativa en todas las medidas de eficacia y seguridad, como el cambio promedio semanal en los puntajes de la SAS y la BAS ($p<.001$; visitas 3 a 8 para ambas mediciones) (figura 1). El análisis de la PANSS y la BPRS también muestra una mejoría significativa en sus

Tabla 1. Análisis de la variación de las escalas de eficacia y seguridad en pacientes con extrapiroamidalismo cambiados de haloperidol a olanzapina (6 semanas vs inicio).

| Escala | MANOVA | | Contraste polinomial | | |
|----------------------|----------------|-------|----------------------|-------|-------------|
| | F _a | p | F ^b | p | Tendencia |
| CGI-S | 14.83 | <.001 | 13.48 | .001 | decreciente |
| BPRS | 18.59 | <.001 | 13.51 | .001 | decreciente |
| PANSS | 13.83 | <.001 | 15.49 | .001 | decreciente |
| PANSS Positivo | 10.53 | <.001 | 9.48 | .005 | decreciente |
| PANSS Negativo | 11.34 | <.001 | 8.04 | .008 | decreciente |
| PANSS Psicopatología | 26.87 | <.001 | 7.67 | .01 | decreciente |
| SAS | 24.76 | <.001 | 25.9 | <.001 | decreciente |
| BAS | 4.54 | .006 | 24.99 | <.001 | decreciente |
| QLS | 16.42 | <.001 | - | - | - |

a: prueba F, aproximación de la estadística Lambda de Wilks

b: prueba F, del contraste polinomial

Se observa disminución en estadística significativa en todas las mediciones de eficacia y en la escala de calidad de vida con respecto al puntaje basal. Asimismo, se observa disminución altamente significativa en el parkinsonismo medido con la escala SAS y mejoría muy significativa medida con la escala BAS.

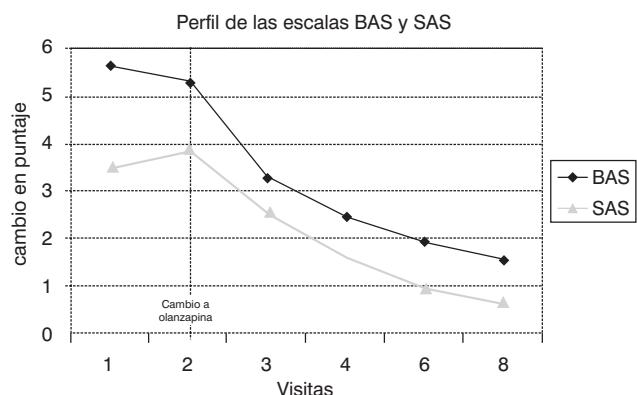


Figura 1. Cambio promedio semanal en el puntaje total de la SAS y la BAS en pacientes con extrapiroamidalismo cambiados de haloperidol a olanzapina. Valores p respecto a visita 1: p>.05 (visita 2); p<.001 (visitas 3 a 8 para ambas mediciones). Se observa reducción de los puntajes de las escalas SAS y BAS desde una semana después del cambio de haloperidol a olanzapina en pacientes peruanos con esquizofrenia y extrapiroamidalismo.

puntajes iniciales ($p<.001$; visitas 3 a 8) (figuras 2 y 3). Asimismo, las subescalas de la PANSS: síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología global revelan una reducción significativa ($p<.05$; visitas 3 a 8 en todos los subgrupos).

El porcentaje de pacientes utilizando anticolinérgicos pasó de 45% en la primera visita a 10% en la visita final ($p<.05$).

El análisis de eventos adversos se realizó sobre 30 pacientes. Los mismos se presentaron en 12 (40%)

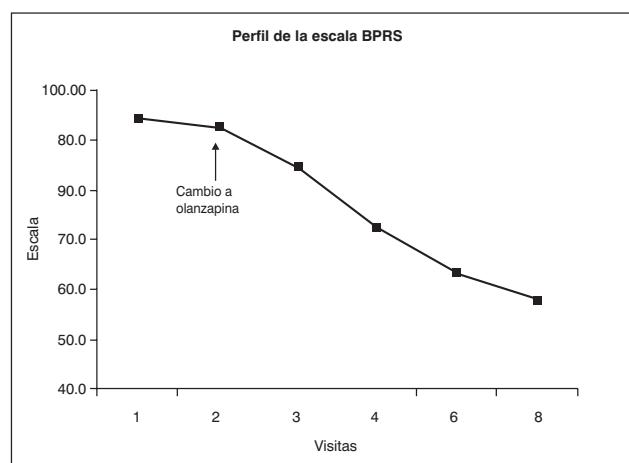


Figura 2. Cambio promedio semanal en el puntaje total de la PANSS en pacientes con extrapiramidalismo cambiados de haloperidol a olanzapina. Valores p respecto a visita 1: p=.365 (visita 2); p<.001 (visitas 3 a 8). Mejoría de la psicopatología medida con el puntaje total del PANSS, desde la primera semana después del cambio de haloperidol a olanzapina en pacientes peruanos con esquizofrenia y extrapiramidalismo.

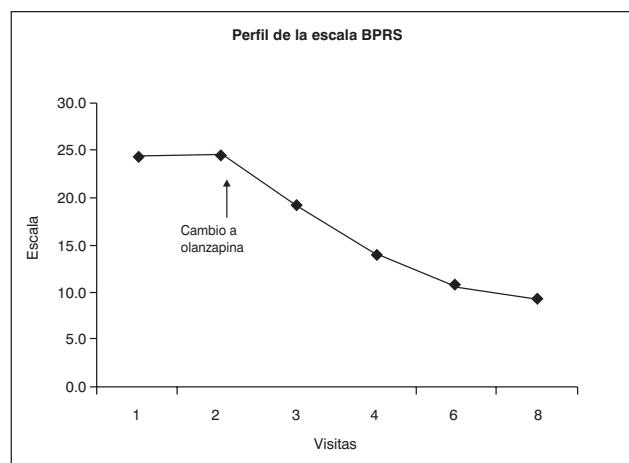


Figura 3. Cambio promedio semanal en el puntaje total de la BPRS en pacientes con extrapiramidalismo cambiados de haloperidol a olanzapina. Valores p respecto a visita 1: p=.89 (visita 2); p<.001 (visitas 3 a 8). Mejoría de la psicopatología medida con el puntaje total del BPRS, desde la primera semana después del cambio de haloperidol a olanzapina en pacientes peruanos con esquizofrenia y extrapiramidalismo.

de los pacientes, ninguno de severidad significativa o relacionados a la abrupta descontinuación del haloperidol. Los eventos adversos se presentan en la (tabla 2). Se registraron cambios en las pruebas de laboratorio en tres pacientes: en dos de ellos se encontró aumento transitorio de las transaminasas, aunque sólo uno fuera del rango de normalidad. En el tercer paciente se registró un aumento transitorio de la

creatinfosfokinasa (CPK), sin hallazgos clínicos acompañantes. Con respecto a los exámenes de glicemia en ayunas, ningún paciente mostró cambios significativos entre los valores del inicio y el final del estudio, los cuales siempre estuvieron por debajo de 110 mg/dl.

Tabla 2. Eventos adversos registrados durante 6 semanas en pacientes con extrapiramidalismo cambiados de haloperidol a olanzapina (n = 30).

| Evento adverso | N | Porcentaje |
|---|---|------------|
| Estreñimiento | 6 | 20% |
| Aumento de peso | 3 | 10% |
| Cefalea | 1 | 3.3% |
| Acatisia | 1 | 3.3% |
| Dolor epigástrico | 1 | 3.3% |
| Aumento transitorio de transaminasas | 1 | 3.3% |
| Incremento transitorio de Creatinin-kinasas | 1 | 3.3% |

Eventos adversos que se registraron luego del cambio a olanzapina. El aumento de transaminasas estuvo dentro de los rangos normales y fue transitorio. El aumento de CPK fue transitorio y no se acompañó de otros hallazgos clínicos.

Algunos de los eventos más frecuentes fueron estreñimiento en el 20% de los casos y aumento de peso > al 7% respecto al peso basal, en el 10% de los pacientes. En la tabla 3 se observa la variación del peso promedio desde la visita 1 hasta la visita 8; la cual fue significativa ($p < 0.05$) después de la visita 3, aunque los cambios de la visita 4 a 5 y 5 a 6 no son significativos. Además, al evaluar la magnitud del incremento del peso, se observó que éste fue menor de 5 kg en 20 de 30 sujetos (67%), y mayor a 5 kg en 8 de 30 (27%) de ellos; sin diferencias en relación al sexo ($p=0.348$).

Calidad de vida

El cambio en los valores en la escala de calidad de vida (QLS) también fue significativo. En la evaluación inicial 47% de los pacientes informaron estar entre muy a disgusto a poco satisfechos con su calidad de vida experimentada con el tratamiento que venían recibiendo (haloperidol). Al final del estudio sólo 12% de los pacientes manifestaron estar muy a disgusto a poco satisfechos ($p < 0.05$) con el nuevo tratamiento (tabla 1).

Tabla 3. Evolución del incremento de peso por visita (n = 30).

| Peso | Media | SD | P-value |
|-------------------|-------|------|----------------------|
| Visita 1 | 60.1 | 9.0 | |
| Visita 2 | 60.5 | 9.0 | 0.093 |
| Visita 3 | 61.4 | 8.9 | 0.003 |
| Visita 4 | 62.5 | 8.9 | 0.001 |
| Visita 5 | 62.8 | 9.5 | 0.299 |
| Visita 6 | 62.6 | 9.3 | 0.490 |
| Visita 7 | 63.4 | 9.4 | 0.026 |
| Visita 8 | 64.5 | 10.3 | 0.045 |
| Cambio de V1 a V8 | 4.4 | | < 0.001 ^t |

SD: desviación estándar. p: valor probabilístico de acuerdo a MANOVAr. Resultados de comparar diferencias pareadas entre la visitas 1 y 2, visitas 2 y 3..., visitas 7 y 8. MANOVAr: análisis de varianza multivariante para medidas repetidas. t: valor probabilístico de la estadística t-student para muestras relacionadas. Variación promedio de peso desde la visita 1 hasta la visita 8. El aumento promedio de peso fue menos a 5 kilos en el 67% de los pacientes y mayor a 5 kilos en el 27%.

DISCUSIÓN

El estudio presentado en este artículo posee varias limitaciones, a saber: no cuenta con un grupo de control prospectivo, la muestra de estudio es pequeña, por lo tanto el poder del estudio para detectar cambios adicionales a los aquí mencionados es bajo. Si bien el estudio fue realizado en un solo centro, y esto puede disminuir el riesgo de sesgos en la aplicación de las escalas y los procedimientos de estudio, no es posible proponer resultados similares a los aquí descritos en otros centros de práctica, más si se tiene en cuenta las diferencias en evaluación y esquemas terapéuticos entre los diferentes países latinoamericanos. Más aún, este estudio incluye exclusivamente población nativa del Perú, lo que impide extrapolar la información a otras regiones latinoamericanas con mayor mestizaje o mezcla étnica.

Sin embargo, y a pesar de las limitaciones señaladas, en este estudio se pudo observar una reducción significativa de los síntomas extrapiramidales previos tras el cambio de haloperidol a olanzapina. La disminución en los valores de la escala SAS fue altamente significativa ($p < 0.001$), al igual que los cambios en la escala BAS ($p < 0.006$). Estos hallazgos corroboran los observados en dos estudios latinoamericanos

previos^{7,8} y permiten suponer que no existen mayores diferencias en términos de niveles de extrapiramidalismo y tolerabilidad al haloperidol o la olanzapina, entre la población peruna de este estudio y otras poblaciones latinoamericanas de mayor mestizaje o de raza blanca. Incluso, los porcentajes de uso de anticolinérgicos en visitas 1 y 8 fueron similares numéricamente a los publicados⁷.

Estos datos proporcionados por los estudios de conversión de haloperidol a olanzapina se ven apoyados por estudios doble-ciego que comparan de manera directa ambos medicamentos. En un metanálisis de 2078 pacientes que recibieron olanzapina (dosis promedio = 12.3 ± 5.5 mg/día) comparados con 1,046 pacientes que recibieron haloperidol (dosis promedio = 11.6 ± 5.6 mg/día), se observaron diferencias estadísticas entre olanzapina y haloperidol respecto al porcentaje de inducción de acatisia (6.7% vs 20.4% respectivamente; $p < 0.001$)¹⁵. Pero, los hallazgos de los estudios clínicos no suelen acompañarse de discusiones que incluyan hipótesis sobre los probables mecanismos que podrían dar cuenta de tales diferencias clínicas.

Estudios preclínicos podrían servir de explicación a las diferencias observadas entre olanzapina y haloperidol en la incidencia de SEP. La menor afinidad de olanzapina por receptores de dopamina D₂ ($K_i > 3$ nM vs 0.3 nM con haloperidol)¹⁶, junto con una alta afinidad por los de serotonina 5-HT_{2A/2C}¹⁷⁻²¹ y una menor afinidad por vías dopaminérgicas A9 nigroestriatales en comparación con las A10 mesolímbicas²² podría explicar su menor tendencia a producir extrapiramidalismo en dosis terapéuticas^{15,23,24}.

A pesar que los sujetos de estudio reclutados requerían estar en tratamiento con haloperidol durante al menos 4 semanas y que su inclusión se basó únicamente en la presencia de síntomas extrapiramidales en la primera visita, pudo observarse una reducción altamente significativa ($p < 0.001$) en el puntaje de las escalas empleadas para evaluar la eficacia terapéutica desde la primera semana del cambio de haloperidol a olanzapina. La mejoría fue evidente también en el análisis de las subescala para síntomas positivos y negativos de la PANSS ($p < 0.001$).

Además, fue posible observar cambios significativos en la escala de calidad de vida (QLS) entre la visita inicial y la final ($p < 0.05$). Varios estudios comparativos y meta-análisis han demostrado la superioridad en eficacia general de olanzapina sobre haloperidol en pacientes esquizofrénicos con un episodio psicótico agudo^{6,25}, así como también en síntomas positivos²³, negativos²³, cognoscitivos²⁶ y depresivos^{27,28}.

Aunque estos resultados no permitan afirmar que la olanzapina es superior al haloperidol en el control de síntomas asociados a la esquizofrenia, ya que no se trata de un estudio comparativo, la más reciente comparación entre ambos medicamentos mostró que, en pacientes esquizofrénicos en su primer episodio, desde las 12 semanas y por espacio de 104 semanas, la olanzapina ($n=130$; 10.2 mg/día) fue superior al haloperidol ($n=132$; 4.5 mg/día) en la reducción del puntaje inicial de la PANSS total ($p=.013$), la subes cala de síntomas negativos de la PANSS ($p=.03$) y la MADRS ($p=.013$). Además, el mismo estudio demostró una correlación positiva entre los cambios psicopatológicos de estos pacientes y los observados en la sustancia gris cerebral a través de exploraciones con resonancia magnética. Los pacientes tratados con haloperidol exhibieron reducciones en la sustancia gris a diferencia de los que recibieron olanzapina²⁹. Estos hallazgos apoyan los observados en estudios pre-clínicos que sugerían un efecto deletéreo de los antipsicóticos convencionales como el haloperidol en diferentes estructuras cerebrales. Konradi y Heckers (2003)³⁰ demostraron que el antagonismo marcado y persistente de receptores D2 por acción del haloperidol en neuronas estriatales puede sobre-estimular la actividad de receptores NMDA (glutamatérgicos) y causar neurotoxicidad. Si bien la activación del sistema glutamatérgico tálamo-cortical puede ser beneficiosa en pacientes con esquizofrenia (Lorrain, et al, 2003), su sobre-estimulación puede activar eventos apoptóticos mitocondriales con la consecuente depleción de energía, peroxidación de las membranas celulares y síntesis de proteínas aberrantes^{30,31}. La apoptosis a nivel estriatal ha sido sugerida como uno de los mecanismos patogénicos en discinesia tardía³². En el caso de la olanzapina se han demostrado significativas diferencias en cuanto a la interacción *in vitro* con diferentes receptores que podrían indirectamente dar cuenta de algunas de las diferencias observadas en los estudios clínicos comparativos con haloperidol. Se han documentado efectos neuroprotectores con la administración de olanzapina y clozapina debidos al incremento del superóxido dismutasa que se traducen en una reducción de radicales libres y a una reducción en la fragmentación del DNA, según estudios en cultivos celulares. Esto no fue observado con haloperidol³³. También se han demostrado incrementos en los niveles de proteínas anti-apoptóticas como el bcl-2 en corteza frontal de ratas³⁴, y de factores neurotrópicos (BDNF) en hipocampo de ratas con olanzapina y clozapina, los cuales fueron reducidos por el haloperidol³⁵. Estudios en ratas han mostrado un efec-

to neurogénico de los ASG como la olanzapina en corteza prefrontal e hipocampal de ratas^{36,37}.

Respecto a otros eventos adversos, un 40% de los pacientes reportaron en forma espontánea con el cambio de haloperidol a olanzapina la aparición de los mismos, aunque ninguno de ellos abandonó el tratamiento debido a ellos. Se registró un aumento de peso promedio menor a 5 kg en el 67% de los pacientes y mayor de 5 kg en el 27% de ellos. Respecto a la línea de base (V2), un 10% de los pacientes tuvo un aumento de peso mayor al 7% respecto a su peso basal. Este hallazgo corresponde al aumento de peso observado en estudios a corto plazo previos de olanzapina (3.51 kg a 4.15 kg/día)^{38,39}. No hubo relación alguna con la dosis del medicamento empleada cuando cada sujeto de estudio se analizó en forma individual tal como había sido descrito por Kinon, et al⁴⁰ en su revisión.

El bloqueo de receptores H₁ y 5-HT_{2C} ha sido propuesto como los mecanismos responsables del aumento del apetito y la inducción de ganancia de peso en los ASG incluyendo olanzapina⁴¹. Adicionalmente, se ha observado que el uso de olanzapina puede aumentar los niveles de grelina total y activa, una hormona gástrica que interviene en el mecanismo de saciedad hipotalámico⁴².

Otro efecto adverso fue el incremento transitorio de transaminasas en dos pacientes, uno de ellos con valores dentro de los rangos normales y el otro, con aumentos entre 2.5 a 3 veces el valor basal. Este aumento de transaminasas fue transitorio tal como lo señalan estudios previos que muestran que dicho aumento mejora de manera espontánea a las pocas semanas sin consecuencias clínicas³⁹. Si bien las causas del aumento transitorio de las transaminasas con el uso de antipsicóticos atípicos no se ha podido explicar claramente, un síndrome de hipersensibilidad o eosinofilia han sido reportados, sugiriendo un posible mecanismo inmunoalérgico⁴³.

Por último, en este estudio ningún paciente mostró cambios significativos en los valores de glicemia en ayunas en la última visita respecto a los observados al comienzo del mismo. Todos los valores de glicemia se mantuvieron por debajo de 110 mg/dl. Aunque varias publicaciones recientes han debatido sobre una posible relación entre el uso de ASG y el desarrollo de hiperglicemia y eventualmente diabetes mellitus tipo II, el presente estudio no se acompañó de cambios en los niveles de glicemia de los pacientes a pesar del cambio de medicación y la ganancia de peso en algunos pacientes. La naturaleza de la relación entre trastornos psiquiátricos, tratamiento psicotrópico y al-

teraciones en la tolerancia a la glucosa o diabetes no ha sido aún aclarada, y si bien varios reportes muestran casos nuevos de diabetes con todos los ASG (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina)⁴⁴⁻⁴⁷, no se puede establecer una relación causal ya que los mismos están determinados por múltiples factores no siempre relacionados a la medicación⁴⁸⁻⁵⁵ incluyendo el aumento en los elevados niveles de cortisol de los pacientes con esquizofrenia no tratados y la distribución centrípeta de la grasa a nivel intervisceral⁵⁶.

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que el cambio de haloperidol a olanzapina en pacientes peruanos esquizofrénicos con síntomas extrapiramidales, puede resultar en una reducción significativa de los mismos. Además, los resultados de este estudio sugieren, como los otros dos estudios latinoamericanos citados con antelación, que es posible esperar una mejoría significativa en los diferentes síntomas parcialmente controlados con el tratamiento de al menos 4 semanas de haloperidol a dosis convencionales. Esta mejoría también fue observada en el puntaje total de la escala de calidad de vida.

El cambio de haloperidol a olanzapina en este estudio no fue relacionado con eventos adversos significativos o cambios en los exámenes de laboratorio o el electrocardiograma. La ausencia de cambios en los valores de glicemia en ayunas luego de 7 semanas de tratamiento con olanzapina, apoya los hallazgos de otros estudios con respecto a las tasas de incidencia de diabetes *mellitus* con diferentes antipsicóticos. Sin embargo, y a pesar de hallazgos similares en los otros dos estudios de conversión en latinoamericanos, más estudios con pacientes hispanos/latinos en esta área son necesarios para sacar conclusiones definitivas.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer las valiosas sugerencias de la doctora Anna María Costa en la revisión final de este artículo y al doctor Bruce Kinon por sus valiosas sugerencias.

REFERENCIAS

- Schultz SC, McGorry P. Traditional antipsychotic medications contemporary clinical use. *Schizophrenia and mood disorders the new drug therapies in clinical practice*. Oxford (UK): Butter worth Heinemann; 2000.
- Kampman O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:167-75.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
- Kane JM. Tardive dyskinesia: epidemiological and clinical presentation. In: Blomm FE, Kupfer, DJ eds. *Psychopharmacology the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995.
- Schultz SE. Schizophrenia: somatic treatment. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan & Sadock's. Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
- Costa e Silva J, Alvarez N, Mazzotti G, Gattaz WF, Ospina J, Larach V, et al. Olanzapine as alternative Therapy for Patients With Haloperidol-Induced Extra pyramidal Symptoms: Results of a Multicenter Collaborative Trial in Latin America. *J Clin Psychopharmacology* 2001; 21:375-81.
- Rovner J, Battaglia H, Carrera J, Corrales A, Guerstein S, Liotta et al. Grupo Argentino de Investigación en Neurociencias. Pasaje de pacientes psicóticos de haloperidol a olanzapina. Un estudio multicéntrico abierto de seguridad y eficacia. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 2001;47:131-8.
- Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extra pyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:511-9.
- Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-6.
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A, eds. *Positive and negative syndrome scale (PANSS) Manual*. North Tonawanda (NY): Multi Health Systems; 1986.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- Guy W ed. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare Publications; 1976.
- Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984;10:388-98.
- Carlson CD, Cavazzoni PA, Berg PH, Wei H, Beasley CM, Kane JM. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, risperidone, or clozapine. *J Clin Psychiatry* 2003;64:898-906.
- Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998;3:123-34.
- Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius Fe. The behavioral pharmacology of olanzapine a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:545-51.
- Moore NA, Calligaro DO. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 1993;2:281-93.
- Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography of in-vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs. Review of D₂ and 5-HT2 receptor occupancy studies and clinical response. *Br J Psychiatry* 1996; 29(Suppl):40-44.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radio receptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14: 87-96.
- Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology* 2003;160:1209-22.

- pharmacology (Berl) 1998;136:153-61.
22. Stockton ME, Rasmussen K. Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine-induced inhibition of midbrain dopamine cells. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124:50-6.
23. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran P, Satter Lee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111-23.
24. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizo-affective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
25. Remington G. Understanding antipsyehotic "atypicality": a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:275-84.
26. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
27. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43:803-10.
28. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry* 1999;174:15-22.
29. Lieberman J, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Tohen M for the HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 62: 361-70.
30. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol ther* 2003;97:153-79.
31. Lorrain DS, Baccei CS, Bristow LJ, Anderson JJ, Varney MA. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience* 2003;117:697-706.
32. Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters in neurologic disease. *Arch Neurol* 2001;58:365-70.
33. Qing H, Xu H, Wei Z, Gibson K, Li XM. The ability of atypical antipsychotic dmgs vs haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis. *Eur J Neurosci* 2003;17: 1563-70.
34. Bai O, Zhang H, Li XM. Antipsychotic drugs clozapine and olanzapine upregulate bcl-2 mRNA and protein in rat frontal cortex and hippocampus. *Brain Res* 2004;1010:81-6.
35. Bai O, Chan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res* 2003;71:127-31.
36. Wang HD, Dunnivant FD, Jarman T, Deutch AY. Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 1230-8.
37. Kodama M, Fujioka T, Duman RS. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 2004;56:570-80. Erratum in: *Biol Psychiatry* 2005;57:199.
38. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
39. Beasley CM Jr, Grundy S, Gannon KS, Berg PH. Overview of the safety of Olanzapine. In: Tran P, Bymaster FP, Tye NC, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD, editors. *Olanzapine (Zyprexa@): a novel antipsychotic*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
40. Kinon BJ, Basson BR Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:92-100.
41. Kroese WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519-26.
42. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2001;30: 106-10.
43. Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora JF. Hepatic tolerance of atypical antipsy-chotic drugs. *Encephale* 2002;28:542-51.
44. Koller EA, Schneider B, Bennett K. Clozapine-Associated Diabetes mellitus. *J Med* 2001;111:716-23.
45. Koller EA, Doraiswamy PM. Quetiapine-Associated Diabetes. Poster Presented at the American Psychiatric Association Meeting May, 2003 San Francisco.
46. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-Associated Diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
47. Koller EA, Doraiswamy PM, Cross JT. Risperidone-Associated Diabetes. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
48. Lorenz WF. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders. *Arch Neurol Psychiatry* 1922;8:184-96.
49. Branceland FJ, Meduna LJ, Vaichulis JA. Delayed action of insulin in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1945;102:108-10.
50. Langfeldt G. The insulin tolerance test in mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1952;80(suppl.):189-200.
51. Keskiner A, Toumi AE, Bousquet T. Psychotropic drugs, diabetes, and chronic mental patients. *Psychosomatics* 1973; 16: 176-81.
52. McKee HA, D' Arcy PF, Wilson PJK. Diabetes in schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Hosp Pharmacy* 1986;11:297-9.
53. Mukherjee S, Sclmrus DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989; 1:495.
54. Mukherjee S, Decina P, Boccola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psyduatry* 1996;37:68-97.
55. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284-9.
56. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznek R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:137-41.