

# Olanzapina vs. risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia. Revisión de estudios

Dr. Manuel B. Montes de Oca\*, Dr. José A. Saviñón Tirado\*\*

\* Asistente de profesor de Psiquiatría Clínica del Colegio de Medicina Albert Einstein, Centro Médico Montefiore N.Y., Consejero Internacional del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología.

\*\* Presidente del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología. Expresidente de la Sociedad Dominicana de Psiquiatría.

## RESUMEN

La introducción de los antipsicóticos atípicos (AA) ha contribuido enormemente al entendimiento de los procesos patológicos en los pacientes esquizofrénicos. Hasta la fecha se han publicado varios artículos comparativos (olanzapina vs. risperidona, risperidona vs. clozapina y quetiapina vs. risperidona) y se han realizado cuatro estudios (risperidona vs. olanzapina no publicados debido a discrepancias en los datos en varios centros). Comparar la eficacia de diferentes medicamentos es sumamente complejo y el diseño, así como el análisis de los datos, son fundamentales. Lamentablemente, no existe un consenso único de la mejor manera de comparar dos fármacos y cada laboratorio sigue sus propias reglas.

Es casi imposible equiparar estos medicamentos debido a lo complejo de la esquizofrenia, así como lo variado de la presentación de esta enfermedad. Los intentos de comparación con los antipsicóticos clásicos sólo concluyeron que son más o menos semejantes en eficacia y sus diferencias son básicamente en efectos adversos.

Revisaremos los datos de los estudios presentados con los antipsicóticos atípicos con la idea de reconocer lo mejor posible, las diferencias, así como las facetas de la enfermedad que mejor responden a uno y otro fármaco, sabiendo de antemano que es difícil concluir la superioridad de uno sobre el otro cuando extrapolamos los resultados a un ser humano. Las limitaciones son enormes y trataremos de discutir las a medida que se discutan los resultados. Limitaremos la comparación a los AA más populares actualmente en EUA: la olanzapina y la risperidona.

**Palabras clave:** Olanzapina, risperidona, esquizofrenia.

La mejor manera de comparar dos fenómenos clínicos es reducir las variables para poder controlar

*Olanzapine vs. risperidone  
in the treatment of schizophrenia.  
A review*

## ABSTRACT

*The introduction of the atypical antipsychotics (AA) have contributed significantly to our understanding of the different pathologic processes in the patients affected with schizophrenia. Up-to-day recently several comparative articles had been published (olanzapine vs. risperidone, risperidone vs. clozapine and quetiapine vs. risperidone), another four had been completed (risperidone vs. olanzapine nor published due to discrepancies with data in some centers). Comparison studies are very complex but the design and data analysis is fundamental. There is not consensus as the best way to compare two drugs' efficacy and each pharmaceutical laboratory follow their own rules. It is almost impossible to compare two drugs due to the inherited complexity in the presentations of this disorder. The attempts to compare the conventional antipsychotic only concluded that their efficacy is similar but the side effect profiles are basically what made them different.*

*We will review the data from these studies with the purpose to learn, as accurate as possible, the differences and the dimensions of schizophrenia that there is not superiority of one over the other when we extrapolate the data to a human being. The limitations are enormous and we will try to discuss the most prevalent as we go over the data. The study limits the comparison from two of the most popular AA currently available in the USA: olanzapine and risperidone.*

**Key words:** Olanzapine, risperidone, schizophrenia.

los resultados; si recordamos los componentes clínicos de la esquizofrenia, reconoceremos rápidamente las limitaciones. La esquizofrenia es un trastorno bastante complejo con, por lo menos, cuatro componentes mayores (positivos, negativos, cognoscitivos y anímicos) cada uno con varios síntomas medibles con diferentes escalas (BPRS, PANSS,

CGI, NOSIE, AIMS). La enfermedad se manifiesta con diferentes grados en los componentes para los que los AA poseen diferente capacidad de impactar. Esto es tan real que, recientemente, se planteó la posibilidad de dos tipos mayores de esquizofrenia que, cuando no se separan apropiadamente, contaminan los resultados de la investigación (síndrome deficitario vs. síndrome no deficitario o predominio de síntomas positivos). Comparar los resultados inicialmente aceptados por la FDA, previo a la aprobación de un fármaco, ayuda hasta cierto punto y nos ofrece pautas a seguir frente a un paciente evaluado fenomenológicamente (grado de síntomas positivos y negativos). Los resultados fueron:

1. La risperidona fue aprobada luego de demostrar eficacia comparable al haloperidol (10-15 mg) en los síntomas positivos y negativos vs. haloperidol (15-20 mg).
2. La olanzapina fue aprobada luego de demostrar eficacia comparable al haloperidol 10-15 mg en los síntomas positivos y superioridad estadística mejorando los síntomas negativos.

Como el haloperidol (referencia utilizada) fue dosificado de forma diferente, no podemos hacer conclusiones definitivas, aunque parece que la risperidona puede ser más eficaz para los síntomas positivos (superior al haloperidol mientras que la olanzapina es tan eficaz como el haloperidol).<sup>1</sup> Recientemente, se comparó la olanzapina a la clorpromazina y los resultados fueron semejantes en general, pero menos efectos adversos con la primera.<sup>2</sup> La fase de la enfermedad juega un papel importante en la respuesta terapéutica al medicamento. No es lo mismo un paciente agudo que otro crónicamente psicótico, ni un paciente sin exposición a antipsicóticos clásicos a otro crónicamente expuesto a estos fármacos. Frecuentemente, en las investigaciones se utilizan pacientes refractarios a neurolepticos clásicos, así como a neurolepticos de depósito.

Si revisamos el estudio de Tran y col., realizado por la Eli Lilly (zyprexa/olanzapina) encontramos los siguientes resultados:<sup>3</sup>

La olanzapina fue superior a la risperidona en todos los parámetros estudiados, así como en efectos adversos y porcentaje de discontinuación debido a tolerancia. Recordamos que la dosis utilizada de risperidona fue la inicialmente propuesta por farmacéutica Janssen (1 mg dos veces al día/2 mg dos veces al día, 3 mg dos veces al día hasta un máximo de 16 mg). Debido a que la experiencia clínica, especialmente en pacientes jóvenes, sugiere una dosificación lenta y no de más de 4-6 mg/día, los resultados de este estudio han sido criticados extensamente.<sup>4</sup> Adicionalmente, ciertos cuestionamientos han sido

expresados sobre la metodología e interpretación de los datos en el estudio antes mencionado.<sup>5</sup>

El Doctor Conley, investigador independiente, realizó, con el apoyo de la Janssen, un estudio aparentemente mejor diseñado destinado a comparaciones más equitativamente y utilizando dosis menores de risperidona. Los resultados no han sido publicados luego de que la Janssen, al realizar una auditoría interna, determinara incongruencias en los resultados de varios centros. Según el mismo autor los resultados preliminares sugieren superioridad estadística de la risperidona sobre síntomas positivos, depresión y ansiedad, luego de cuatro semanas de tratamiento.<sup>6</sup>

Los síntomas cognoscitivos parecen prometedoros con los AA, pero no han sido sistemáticamente comparados en los estudios publicados. La risperidona es más prometedora con mejoría significativa en diferentes componentes, especialmente la memoria de trabajo o a corto plazo, mientras que la olanzapina parece más eficaz en la fluencia verbal al igual que la clozapina. Recientemente, Meltzer y col. resumieron los hallazgos de los estudios publicados para todos los AA.<sup>7</sup> En un estudio publicado donde se comparan la risperidona, haloperidol y olanzapina, esta última mostró superioridad en todos los componentes de la cognición.<sup>8</sup>

Los efectos adversos se basan en la unión del fármaco a los diferentes neuroreceptores y suelen ser más predecibles. El perfil de bloqueo de los neuroreceptores explica los efectos terapéuticos, así como los indeseados. La risperidona se asocia más frecuentemente a síntomas extrapiramidales y a hiperprolactinemia (debido a su capacidad de ocupar los receptores dopaminérgicos D2), la sedación y aumento de peso (por la acción antihistamínica), hipotensión, taquicardia refleja, disminución de la sexualidad (por el bloqueo de receptores  $\alpha$  1 y 2).

La olanzapina produce más sedación (por el bloqueo histamínico), marcado aumento de peso, hiperlipidemia e hiperlipidemia<sup>9</sup> y riesgo de diabetes (por el bloqueo de receptores serotoninérgicos 2C, histamínicos 1 y colinérgicos), elevación de las transaminasas hepáticas y edema. El consenso de los expertos en el manejo de la esquizofrenia (1999) ofrece algunas recomendaciones de ayuda clínica; si el paciente presenta: sedación, obesidad, déficit cognitivo, problemas cardiovasculares, violencia, agresividad, fumador excesivo, limitaciones económicas, entonces la risperidona podría ser una mejor opción que la olanzapina; asimismo, si el paciente presenta: disfunción sexual, infertilidad, discinesia tardía, recurrencia de síndrome neuroleptico maligno, agitación, insomnio, disforia, intoxicación en agua, posibilidad de suicidio, síntomas extrapiramidales, acatisia; entonces la olanzapina parece ser mejor opción que la risperidona.<sup>10</sup>

De las interacciones droga – droga debemos recordar que la risperidona es un sustrato de la enzima 2D6 y la olanzapina del 1A2. Los inhibidores potentes de la enzima 2D6, como la fluoxetina, paroxetina, flufenazina, cimetidina, diltiazem, labetalol, metadona, quinidina; causarían elevación en plasma de la risperidona con la presencia de síntomas indeseados. Por otro lado, los fumadores excesivos, la carbamazepina, clorpromazina, omeprazole, morfina, inducen la enzima 1A2 y disminuyen los niveles sanguíneos de la olanzapina con la subsecuente pérdida de efectividad. Los inhibidores de la enzima 1A2 (cafeína cimetidina, ciprofloxacina, fluvoxamina, jugo de toronja, teofilina) podrían aumentar los niveles sanguíneos y producir toxicidad o usarse como estrategia para disminuir dosis y reducir el costo del tratamiento, aunque de una manera impredecible.<sup>11</sup>

En costo, la risperidona es más barata, se requieren menos miligramos y viene en múltiples dosis con la posibilidad de dividir las tabletas.<sup>12</sup> La olanzapina es más costosa, no se pueden dividir las tabletas debido a la propiedad volátil de la formulación y viene en dosis más limitadas.<sup>13</sup> La risperidona tiende a ser más eficaz en dosis bajas mientras que la olanzapina es más eficaz en altas dosis.<sup>14</sup> En cuanto a estrategias para cambiar pacientes de antipsicóticos tradicionales a atípicos hay diferencias importantes que suelen favorecer la descompensación del paciente. La similitud en el bloqueo de los neuroreceptores facilita la conversión de uno a otro; así, la olanzapina es más fácil de cambiar en un paciente que ingiere tioridazina, clozapina, clorpromazina, mientras que la risperidona se tolera mejor en un paciente que toma haloperidol, flufenazina, trifluoperazina. Ambos AAs aparentan ser más lentos en el control de los síntomas positivos con más riesgo de agitación si se suspenden los antipsicóticos clásicos en menos de seis semanas, o si la dosis se disminuye muy rápido existiendo con la risperidona más riesgo de síndrome colinérgico (diarreas, náuseas, vómito, ansiedad, insomnio, malestar general, indigestión, salivación, sudoración, distonías, tics), por su incapacidad de bloquear estos receptores; mientras que con la olanzapina observamos más el síndrome dopaminérgico (euforia, agitación, intranquilidad, locuacidad, discinesias) debido a su menor capacidad de bloquear los receptores D2. Durante la discontinuación brusca de ambos existe el riesgo de observar, con risperidona un síndrome dopaminérgico y con olanzapina reacción colinérgica.

En conclusión, ambos fármacos resultan ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia con clara superioridad sobre los antipsicóticos clásicos. Deben ser considerados como primera opción en el manejo de un episodio psicótico, especialmente en jóvenes para favorecer el funcionamiento general y

disminuir las incapacidades. No parece existir gran diferencia en eficacia aunque la risperidona tiende a ser más eficaz en los síntomas positivos, memoria de trabajo mientras la olanzapina en síntomas negativos/depresión así como fluencia verbal. El efecto indeseado más observado con la risperidona parece ser la hiperprolactinemia, que en 5-10% de los pacientes es severo y capaz de producir impotencia, irregularidades menstruales, galactorrea, infertilidad, recomendándose el cambio a otro AA si la bromocriptina, amantadina o reducción de la dosis no resuelve el problema. Luego de suspenderse la risperidona, los valores de prolactina regresan a la normalidad en 2-3 meses. Con la olanzapina, el principal problema es el aumento de peso que ocurre en 50% de los pacientes y que suele ser severo en 20% de los casos. La dieta, ejercicio y anoréxicos son de utilidad limitada, así como recientes estrategias que incluyen bloqueadores de la histamina 2. La sustitución a otro AA no restablece el peso inicial. Todos los AA, con excepción de la risperidona en dosis sobre los 6 mg/día, poseen el riesgo de facilitar embarazo al restablecer los ciclos menstruales; se han reportado casos de pacientes cambiadas a AA (clozapina) y embarazos no deseados varios meses después.<sup>15</sup> Este hecho aislado se cree que puede contribuir a un aumento en la incidencia de la esquizofrenia a nivel global. Es bien sabido que la baja fertilidad de las mujeres esquizofrénicas es debido a la supresión de los ciclos menstruales debido a la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos tradicionales.

Nuestra esperanza es que con los AA podamos detener el deterioro que causa la esquizofrenia y donde los antipsicóticos tradicionales resultan poco eficaces. Este deterioro se inicia desde el primer episodio psicótico.

Restablecer la capacidad funcional del paciente (interpersonal, vocacional e individual) representa el aspecto más importante a tratar en los pacientes afectados por la esquizofrenia. Quince AA están actualmente en fase de investigación I a III, con la posibilidad de que varios se aprueben en un futuro cercano. Es fundamental que los psiquiatras se actualicen y puedan utilizar los conocimientos recientes en el manejo de la esquizofrenia para cambiar radicalmente el curso de este trastorno tan catastrófico para los pacientes y familiares, así como para la sociedad

## REFERENCIAS

1. FDA data on the approval of the new atypical antipsychotics: risperidone, olanzapine. 1994-1996.
2. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155(7): 914-20.

3. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley Jr.C, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine *versus* risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharm* 1997; 154: 1248-54.
4. Schooler N. Comments on article by Tran colleagues, "Double-blind comparison of olanzapine *versus* risperidone in treatment of schizophrenia and other psychotic disorders". *J clin Psychopharmacol* 1998; 18(2).
5. The collaborative working group on clinical trial evaluations. Measuring outcome in schizophrenia: differences among the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(12).
6. Conley, et al. Risperidone *versus* olanzapine in schizophrenia and schizoaffective disorder. ECNP, Paris, 1998.
7. Meitzer HY, McGurk SR. Atypicals on cognitive function. *Schizophren Bull*, in press.
8. Olanzapine *versus* risperidone *versus* haloperidol in treatment of schizophrenia, *Schizophr Res.* 1998; 29: 150-1.
9. Osser DN, Najarian D, Berman I. Olanzapine increases weight and triglyceride levels. APA meeting 1998. Toronto, Ontario, Canada.
10. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Eds. The expert consensus guideline series treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11).
11. Montes de Oca MB. Compilation of medication and possible CYP-450 drug-drug interactions. Presented in Grand Rounds conferences, NY 1999.
12. Titusville NJ. Risperdal revised literature. Jansen Pharmaceutica 08560, USA. 1998.
13. Zyprexa revised literature. Eli Lilly Company, Indianapolis, IN 46285, USA. 1998.
14. Sthal SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60(10).
15. Gelenberg AJ. Clozapine and pregnancy. Biological therapies in psychiatry Newsletter 1999; 6(22).
16. Chouinard G, Steinberg S. New clinical concept on neuroleptic induced supersensitivity disorders. In: Stancer HC, Garfinker PE, Rakoff VM, eds. Guidelines for use of psychotropic drugs. New York: Spectrum Publications; 1984, p. 205-27.
17. Peuskens J, ed. A literature review of Prolactin in schizophrenia. Clear perspectives, managing issues in schizophrenia. 1997; 1(3).

Recibido: Abril 17, 2003.  
Aceptado: Febrero 12, 2004.