

José E. Muñoz-Negro^{1,2}
Laura Cuadrado³
Jorge A. Cervilla^{1,2,3}

Evidencias actuales sobre el tratamiento psicofarmacológico del Trastorno Esquizoafectivo

¹UGC de Salud Mental. Hospital Universitario San Cecilio. Servicio Andaluz de Salud. Granada. España

²ibs Granada

³Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. España

El trastorno esquizoafectivo (TEA) es un trastorno psicótico que ha entrañado cierta controversia nosológica, junto a esta dificultad encontramos muy pocos estudios que aborden su tratamiento como una entidad diferente a la esquizofrenia. Estas dos dificultades dan como resultado la falta de evidencia específica sobre el tratamiento. Actualmente, el mismo, se basa principalmente en el empleo de antipsicóticos, aunque no existen guías específicas de manejo terapéutico.

Esta revisión tiene el objetivo de conocer cuáles son los fármacos que actualmente cuentan con estudios de mayor calidad científica que avalen su empleo según variables clínicas de efectividad, seguridad, adherencia y tolerancia, así como su papel en los diferentes subtipos de TEA y situaciones clínicas. Para ello, se realizó una revisión exhaustiva de estudios experimentales y observacionales que incluyeran pacientes con diagnóstico de TEA.

Se concluyó que son necesarios más ensayos clínicos realizados en pacientes con diagnóstico exclusivo de TEA. La paliperidona, el único fármaco con uso autorizado en el TEA es el fármaco que cuenta con mayor cantidad y calidad de estudios que avalen su uso. Risperidona, olanzapina, aripiprazol y ziprasidona también tienen ensayos clínicos aleatorizados que apoyan su eficacia y seguridad. En pacientes refractarios, hay estudios observacionales que señalan la utilidad de la clozapina. Así mismo, hay evidencia de estudios observacionales que señalan la utilidad de litio y carbamazepina durante la fase de mantenimiento. Es necesario establecer el papel del tratamiento combinado con reguladores del humor y/o antidepressivos.

Palabras clave: Trastorno Esquizoafectivo, Tratamiento Farmacológico, Antipsicóticos de Segunda Generación, Paliperidona

Correspondencia:

José E. Muñoz-Negro

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Av. de la Investigación, 11

18016 Granada (España)

Correo electrónico: jemuoznegro@gmail.com

Actas Esp Psiquiatr 2019;47(5):190-201

Current Evidences on Psychopharmacology of Schizoaffective Disorder

Schizoaffective disorder (SAD) is a psychotic disorder which has presented a certain nosological controversy. Apart from these difficulties, very few studies focused in SAD as a distinct condition from schizophrenia have been found. This lack of specific studies on SAD results in a lack of specific evidence about treatment. Currently, its treatment is based mainly on the use of antipsychotics, although there are no specific treatment guidelines for SAD.

The objective of this review is to establish which are the most recommended treatments according to evidence available, considering clinical variables such as efficacy, safety, adherence, and tolerance as well as the role of these factors in different subtypes of SAD. This exhaustive review examines experimental and observational studies involving patients with a diagnosis of SAD.

It was concluded that more clinical trials performed exclusively on patients affected by SAD are needed. Paliperidone, the only drug with authorized use in SAD, is the one that has the highest quality of studies to support its use. Risperidone, olanzapine, aripiprazole and ziprasidone also have randomized clinical trials supporting their efficacy and safety. In treatment-refractory patients, there are observational studies indicating the usefulness of clozapine. Likewise, there is evidence from observational studies showing the usefulness of lithium and carbamazepine during the treatment maintenance phase. It is necessary to establish the role of combined treatment with mood stabilizers and/or antidepressants.

Keywords: Schizoaffective Disorder, Drug Therapy, Second Generation Antipsychotics, Paliperidone

INTRODUCCIÓN

El trastorno esquizoafectivo (TEA) es un trastorno psicótico en el que coexisten simultáneamente criterios de los trastornos afectivos de intensidad moderada o grave con los síntomas nucleares de la esquizofrenia la mayor parte del tiempo, presentándose los últimos durante un tiempo mínimo de al menos dos semanas¹ y que se ubica en un continuum entre ambos tipos de trastornos o en un continuum psicótico^{2,3}. Hasta la actualidad, ha existido cierta controversia acerca de su estatus nosológico, con una baja fiabilidad inter observador (coeficiente kappa de Cohen=0,57)⁴ lo que ha propiciado tanto el retraso diagnóstico como la falta de evidencia sobre la terapéutica específica del mismo. Se trata de un trastorno relativamente frecuente si consideramos que tiene una prevalencia estimada de 0,32%, frente al 0,87% de la esquizofrenia⁵.

El tratamiento psicofarmacológico es un pilar básico del tratamiento global del TEA y se basa fundamentalmente, aunque no exclusivamente, en el empleo de antipsicóticos, utilizándose también reguladores del humor y antidepresivos con bastante frecuencia⁶. Actualmente no existen guías de práctica clínica específicas del trastorno y la mayor parte de la información sobre su tratamiento se basa en evidencia indirecta obtenida fundamentalmente a partir de estudios de pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Como consecuencia de ello no existen antipsicóticos de segunda generación con indicación autorizada salvo la paliperidona⁷. Se considera tratamiento efectivo aquel que es capaz de responder a la sintomatología aguda y que además sirve como terapia de mantenimiento a largo plazo promoviendo la recuperación y la capacidad funcional del paciente⁸.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es el de conocer las mejores evidencias actuales acerca del tratamiento farmacológico del TEA intentando establecer el perfil de efectividad, tolerancia, seguridad y adherencia de los diferentes fármacos y su papel en los diferentes subtipos de TEA y situaciones clínicas.

METODOLOGÍA

Estrategias de búsqueda

Para llevar a cabo la revisión, se utilizó el buscador Web Of Science (WOS). Se realizó una búsqueda de artículos escritos en múltiples idiomas usando como palabras clave de búsqueda: "*schizoaffective disorder and drug therapy*", "*schizoaffective disorder and second generation antipsychotics*", "*schizoaffective disorder and paliperidone*". La búsqueda alcanzó hasta los artículos incluidos hasta no-

viembre de 2018. Se realizó también una búsqueda manual a partir de listas de referencias bibliográficas de textos. Tras obtener los resultados de la búsqueda inicial se eliminaron citas duplicadas y tras el análisis del título y resumen se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales descriptivos que midan efectividad, tolerabilidad, seguridad y adherencia mediante escalas validadas realizados en poblaciones que incluyan pacientes con TEA y que cumplieren los siguientes requisitos: 1. Criterios diagnósticos de TEA según el DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 o la Clasificación Internacional Enfermedades, novena edición (CIE-9) y décima edición (CIE-10). 2. Una duración del estudio mínima de 4 semanas.

Criterios de exclusión

1. Casos únicos por presentar elevado riesgo de sesgos de publicación. 2. Estudios que sólo presenten evidencia indirecta.

Posteriormente se realizó una lectura completa de los artículos seleccionados y se volvieron a aplicar los criterios de inclusión/exclusión antes mencionados. Finalmente, con los artículos que cumplían criterios se realizó una revisión narrativa crítica incorporando los aspectos más relevantes (Figura 1).

RESULTADOS

Se identificaron un total de 1324 estudios, posteriormente se eliminaron 175 estudios duplicados, quedando 1149. Tras la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión en el título y el resumen se eliminaron 1084 siendo sometidos 65 artículos a una lectura del texto completo. Finalmente, tras volver a comprobar criterios de inclusión/exclusión se incluyeron 30 estudios. En la Tabla 1 se resumen los más importantes. Catorce trabajos incluyeron datos pertenecientes a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) doble ciego⁹⁻²² tres fueron ECAs abiertos²³⁻²⁵, además se encontraron 13 estudios observacionales²⁶⁻³⁸. En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen los principales estudios incluidos en función del tipo de estudio y el tiempo de seguimiento.

Se encontró evidencia de calidad (ECAs) sobre los siguientes fármacos: paliperidona oral y en formulación inyectable mensual, risperidona, olanzapina, aripiprazol y ziprasidona. También se encontraron estudios de menor calidad acerca de clozapina, carbonato de litio, Ácido Valproico y otros reguladores del humor.

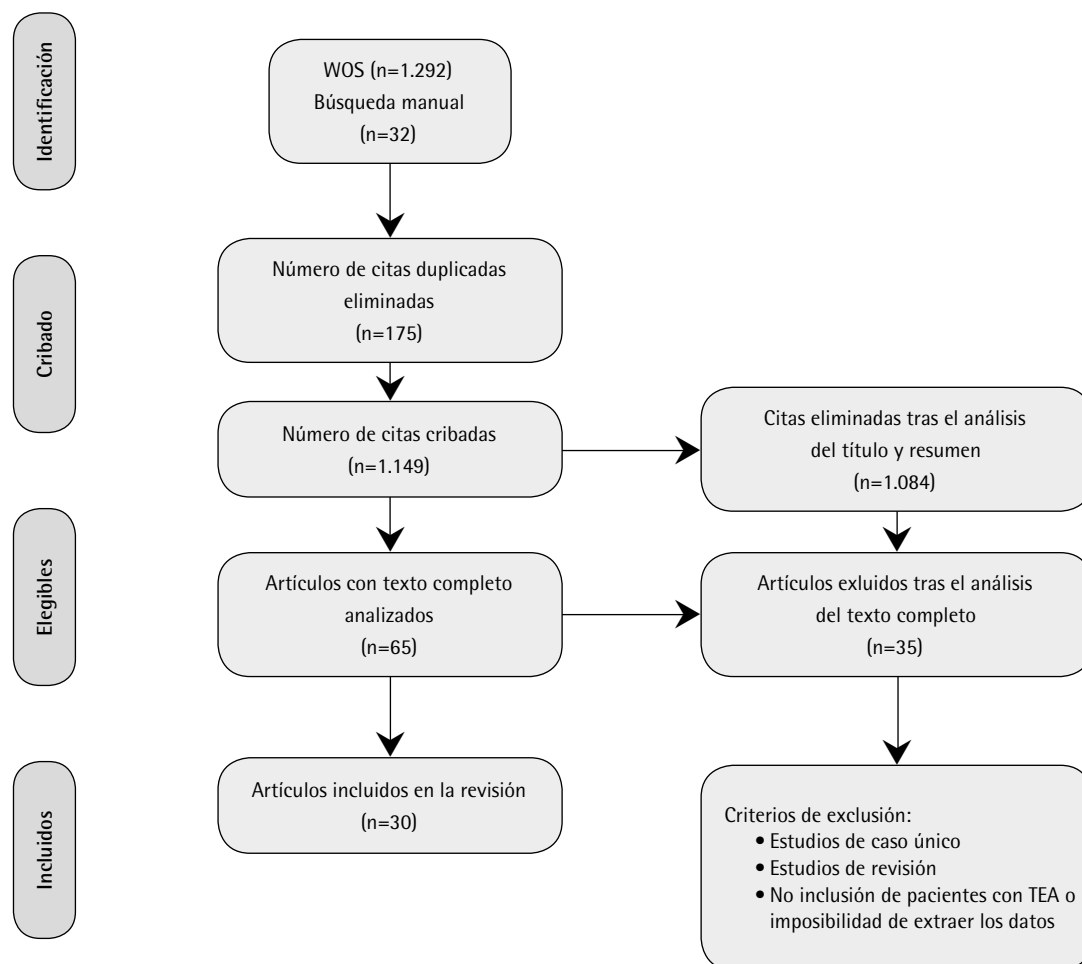


Figura 1 | Diagrama del proceso de selección de estudios

Antipsicóticos

Paliperidona oral de liberación prolongada

Demostró reducir los síntomas psicóticos, afectivos y mejorar la funcionalidad en un ECA, doble ciego y controlado con placebo (n=311) y seguimiento a 6 semanas. Se evaluó la eficacia y tolerabilidad de paliperidona de liberación prolongada (PLP) tanto en monoterapia como en combinación con estabilizadores del ánimo (EA) y/o antidepresivos (AD) frente a placebo¹¹. Las dosis medias de PLP fue de 8,6 (2,5) mg/día con un rango de dosis entre 3-12 mg/día. Al final del estudio se observó una reducción de la puntuación media de -20 (DE=1,3) y de -10,8 (DE=1,9) para PLP y placebo respectivamente, en la Escala de los Sí-

dromes Positivo y Negativo (PANSS) en sus cinco dimensiones (positiva, negativa, ansiedad/depresión, pensamiento desorganizado, hostilidad/excitación). También se observó mejoría en los dominios de síntomas positivos, negativos y depresivos de la escala de severidad de la Impresión Clínica Global. Además, aquellos pacientes con sintomatología predominantemente maniaca o depresiva también mostraron mejoría frente a placebo tanto en la escala de Young de Evaluación de la Manía -10,6 (0,9) puntos con PLP y 5,7(1,2) puntos con placebo; como en la escala de Hamilton para la Depresión, -10,2 (0,7) puntos con PLP y -6,2 (1,1) puntos con placebo. Un 65,4% de los pacientes tratados con PLP experimentó efectos adversos frente a un 60% del grupo tratado con placebo. En relación a los efectos adversos las únicas diferencias estadísticamente significativas en contra de la PLP fueron el aumento de peso (7,5 PLP vs

Tabla 1 Duración y variables clínicas de los principales estudios experimentales y observacionales						
ESTUDIO	EFICACIA	SEGURIDAD	ADHERENCIA	TOLERANCIA	CORTO PLAZO	LARGO PLAZO
1) ENSAYOS CLÍNICOS						
Fu et al, 2015 ¹⁷	X	X				X
Tohen et al, 2001 ⁹	X	X		X	X	
Canuso et al, 2010 ¹¹	X	X			X	
Glick et al, 2009 ¹²	X	X		X	X	
Tran et al, 1999 ²⁰	X	X		X	X	X
Keck et al, 2001 ²¹	X	X		X	X	
Janicak et al, 2001 ¹⁹	X	X		X	X	
Izaková et al, 2009 ²⁴	X	X		X		X
Greil et al, 1997 ²³	X	X		X		X
2) E. OBSERVACIONALES						
Joshi et al, 2016 ³³	X		X			X
Baethge et al, 2004 ³⁶	X					X
Ciaparelli et al, 2003 ²⁶	X	X		X		X
Vieta et al, 2001 ²⁵	X	X		X	X	
Lasser et al, 2004 ³¹	X	X		X		X
Maj 1987 ³⁰	X					X

3,8% placebo), y la hiperprolactinemia (2,8% pacientes con PLP)¹¹. Sin embargo, otro ECA doble ciego de 6 semanas de duración no logró demostrar la superioridad de dosis de 6 mg/día de paliperidona oral de liberación prolongada frente a placebo, aunque sí lo hizo para las dosis de 12 mg/día¹⁰. Cuando ambos estudios se analizaron juntos¹⁵, se encontró una mejoría de los síntomas psicóticos, maniáticos y depresivos a la semana de iniciar el tratamiento.

Palmitato de paliperidona

La formulación mensual de palmitato de paliperidona (PP), demostró en un ECA doble ciego (n=334) de 15 meses de duración¹⁷ ser capaz de reducir las recaídas frente a placebo tanto en monoterapia como en tratamiento adyuvante. Comparado con placebo redujo significativamente el tiempo de recaída para síntomas psicóticos, maniáticos y depresivos ($p < 0,001$). Siendo las tasas de recaídas de 33,5% para el placebo y de 15,2% para paliperidona mensual. El riesgo de recaída fue 2,49 veces más alto para el placebo que para la paliperidona mensual [HR=2,49; IC 95% (1,55-3,99); $p < 0,001$].

Para monoterapia el riesgo de recaída fue 3,38 veces mayor para placebo ($p=0,002$) y como tratamiento adyuvante de 2,03 veces mayor para placebo ($p=0,021$). Ya desde la primera semana se observó un incremento de la proporción de pacientes que mostraban mejorías clínicamente significativas en síntomas psicóticos, maniáticos y depresivos medido según reducción ≥ 10 puntos de la PANSS, ≥ 4 puntos en la escala HAM-D-21 y ≥ 6 puntos en la escala YMRS¹⁴.

PP también fue superior frente a placebo en la mejora de la funcionalidad^{17,18}. Los efectos adversos más frecuentes fueron la ganancia de peso ($\geq 7\%$) 13% con paliperidona mensual frente a 6% con placebo, y la hiperprolactinemia tanto en mujeres (13,9% con paliperidona vs 5,8% con placebo) como en hombres (1,2% con placebo y 7,1% con paliperidona mensual)¹⁷.

Olanzapina oral

Se encontraron dos cohortes de pacientes con TEA pertenecientes a ECAs doble ciego donde olanzapina fue comparada con haloperidol^{19,20}. En el primero de ellos²⁰, los

Tabla 2						
Estudios experimentales a corto plazo sobre el tratamiento farmacológico del TEA						
Estudio	Muestra [criterio diagnóstico]	Periodo de estudio	Tipo de estudio	Grupos de estudio	Medidas de resultado	Resultados
Canuso et al, 2010 ¹¹	Total TEA= 311; [DSM-IV]	6 semanas	ECA controlado doble ciego	PLP (3-12 mg/día) n=216 vs Placebo n=95; 52% recibían AD/EA	PANSS, CGI-S-SAD, YMRS, HAM-D-21	Mejoría con PLP ± AD/EA frente a placebo evaluado con escala PANSS diferencia de medias: -20,0 (1,3) y -10,8 (1,9) respectivamente)
Tohen et al, 2001 ⁹	Subpoblación TEA de todos los subtipos (n=177)	6 semanas	ECA doble ciego	OLP(n=120) vs HAL (n=57)	BPRS, PANSS y MADRS	OLP más eficaz sobre síntomas depresivos y cognitivos. Diferencia OLP-HAL síntomas depresivos: -2,40(0,76); p=0,002
Janicak et al, 2001 ¹⁹	n=62 pacientes con TEA; 29 subtipo depresivo y 33 mixto	6 semanas	ECA doble ciego	RIS n=30; dosis media 5,5 (1,8) mg/día HAL n=32; dosis media 10,8 (4,1) mg/día	PANSS, HAM-D-24, CARS-M	RIS y HAL eficaces sobre síntomas psicóticos y maníacos. RIS superior en síntomas depresivos. Reducción de 18 (13) puntos frente a 8 (11) puntos con HAL en la HAM-D (t=2,5; p=0,02)
Keck et al, 2001 ²¹	Análisis de datos de dos estudios (n=115)	4-6 semanas	ECA doble ciego y controlados con placebo	ZIP (40-160 mg/día)	BPRS, CGI-S, MADRS, AIMS	ZIP 160 mg/día fue superior a placebo (p<0,01) en BPRS -16,3 (2,7); CGI-S -1,4(0,2) y BPRS manía -6,2(1). Efectos adversos similares a placebo
Glick et al, 2009 ¹²	Análisis de dos estudios (n=123)	4 semanas	ECA doble ciego controlado con placebo	ARI 15-30 mg/día (n=123) y placebo (n=56)	PANSS, SAS, BARS, AIMS	ARI fue superior a placebo en puntuación PANSS total (-15,9 vs -3,4; p=0,038) y subescala positiva (-4,6 vs 1,0; p=0,038). No hubo diferencias estadísticamente significativas con placebo en relación a efectos adversos

AD Antidepresivos; AIMS Abnormal Involuntary Movements Scale; ARI Aripiprazol; BARS Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S Clinical Global Impression-Severity Scale; CGI-SAD Clinical Global Impressions of Severity for Schizoaffective Disorder Scale; CARS-M Clinician-Administer Rating Scale for Mania; EA Estabilizadores del ánimo; HAL Haloperidol; HAM-D-21 Hamilton Rating Scale for Depression (21 items); MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OLA Olanzapina; PANSS Positive and Negative Syndrome Scale; PLP Paliperidona liberación prolongada; RIS Risperidona; SAS Simpson-Angus Rating Scale; YMRS Young Mania Rating Scale; ZIP Ziprasidona.

pacientes (n=300) fueron aleatorizados a dos grupos: olanzapina (5-20mg/día) y haloperidol (5-20mg/día) y posteriormente los pacientes con buena respuesta a las 6 semanas fueron seguidos durante 1 año. Olanzapina tuvo mayor eficacia clínica, menos efectos secundarios y menos abandonos durante la fase de 6 semanas. En el período de seguimiento anual los pacientes con olanzapina siguieron mejorando y experimentaron mayor aumento de peso, pero menos efectos extrapiramidales que los pacientes con haloperidol. En el segundo de los estudios⁹, un ECA a doble ciego de 6 semanas de duración incluyendo TEA de todos los subtipos (n=177), olanzapina demostró ser superior en el tratamiento de los síntomas depresivos (escala de evaluación de la depresión Montgomery-Asberg) y cognitivos (factor cognitivo de la PANSS) del TEA frente a haloperidol, aunque no se consiguió demostrar superioridad en los síntomas maníacos (puntuación síntomas maníacos de la BPRS). Los pacientes con olan-

zapina mostraron significativamente un menor número de síntomas extrapiramidales⁹.

Risperidona oral

Risperidona fue eficaz sobre síntomas psicóticos y afectivos y se mostró superior a haloperidol para los síntomas depresivos, siendo bien tolerada. Así, se encontró un ECA doble ciego de 6 semanas de duración¹⁹ que comparó haloperidol (hasta 20 mg/día) frente a risperidona (hasta 12 mg/día) en 62 pacientes con TEA (29 subtipo depresivo y 33 subtipo mixto). No hubo diferencias entre ambos fármacos en la reducción de los síntomas psicóticos y maníacos. En aquellos pacientes con mayor sintomatología depresiva de base (HAM-D>20) la risperidona produjo mayor mejoría que el haloperidol. En concreto, el 75% de los pacientes con risperidona comparado al 38% de los pacientes con haloperi-

Tabla 3

Estudios experimentales a largo plazo sobre el tratamiento farmacológico del TEA

Estudio	Muestra y [criterio diagnóstico]	Período de estudio	Tipo de estudio	Grupos de estudio	Medidas de resultado	Resultados
Fu et al, 2015 ¹⁷	TEA=334; [SCID DSM-IV]	25 semanas de fase abierta y estudio de recaídas de 15 meses de duración	ECA doble ciego controlado con placebo	Paliperidona mensual (n=164; 78-234 mg/mes); Placebo (n=170)	PANSS, YMRS, PSP, CGI-S-SCA, HAM-D-21	Reducción significativa del riesgo de recaída (33,5% vs 15,2%; p<0,001). Riesgo de recaída para placebo [HR=2,49; IC 95% (1,55-3,99); p<0,001]. Los efectos adversos más importantes fueron el aumento de peso (≥7%) 13% con paliperidona mensual frente a 6% con placebo y la hiperprolactinemia
Tran et al, 1999 ²⁰	TEA=300; [DSM-III-R]	6 semanas y luego los respondedores fueron seguidos durante 1 año	ECA doble ciego	Olanzapina (n=196; 5-20 mg/día) y haloperidol (n=104; 5-20 mg/día)	PANSS, BPRS, MADRS	A las 6 semanas olanzapina fue superior en reducción de síntomas psicóticos y depresivos. Al año sólo en reducción de síntomas depresivos
Greil et al, 1997 ²³	TEA=90 (53% subtipo esquizomaniaco, 38% esquizodepresivo, 9% inespecificado); [DSM-III-R]	2,5 años	Ensayo clínico aleatorizado abierto	Li (N=43; dosis de 28±8 mmol/día) vs CBZ (N=47; dosis de 643±179 mg/día)	GAS, Análisis de supervivencia	Ambos resultaron efectivos como terapia de mantenimiento. CBZ fue más eficaz en el tipo depresivo e inespecífico. CBZ obtuvo una menor tasa de efectos adversos (p<0,03) y mayor tolerancia (p<0,02)
Izáková et al, 2009 ²⁴	TEA subtipo depresivo= 52; [DSM-IV, CIE-10]	12 semanas	Ensayo clínico abierto aleatorizado	RIS (3,75-3,29 mg/día) vs. HAL (5,34-4,5 mg/día) combinado con SERT (65,39-133,82 mg/día)	PANSS, GAF, HQLS, CDSS, CGI-I, DAI, PPS	Mejoría clínica de síntomas psicóticos con RIS frente a HAL+SERT según puntuación PANSS (r _m =0,47). Además, RIS menor tasa de efectos adversos y necesidad de medicación concomitante. Ambos tratamientos resultan comparables en la mejoría de sintomatología depresiva

AD Antidepresivos; BPRS Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-I Clinical Global Impression-Improvement Scale; CGI-S Clinical Global Impressions of Severity Scale; CBZ carbamazepina; EA Estabilizadores del ánimo; DAI Drug Attitude Inventory; GAS Global Assessment Scale; GAF Global Assessment of Functioning; HQLS Heinrich's Quality of Life Scale; HAL Haloperidol; HAM-D-21 Hamilton Rating Scale for Depression; OLA Olanzapina; Li Lito; PANSS Positive and Negative Syndrome Scale; PLP Paliperidona liberación prolongada; PSP Personal and Social Performance Scale; PP1M Palmitato de Paliperidona Mensual; RIS Risperidona; Tasa de correlación Rm Tasa de correlación del tamaño del efecto entre medianas agrupadas; SADS-C Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version; YMRS Young Mania Rating Scale.

dol redujo los síntomas depresivos al menos un 50%. Risperidona fue mejor tolerada que haloperidol. También demostró su eficacia en síntomas psicóticos y afectivos en un estudio abierto a 6 semanas²⁵ (n=112) en pacientes con TEA tipo bipolar o mixto. En esos pacientes, la risperidona oral a dosis media de 4,7(2,5) mg/día produjo una mejoría de 18 puntos en la escala Young de manía (p<0,0001) de 19,9 puntos en la escala PANSS (p<0,0001) de 6,6 puntos en la escala Hamilton para la depresión (p<0,0001) y de 0,9 puntos en la escala de Impresión Clínica Global (p<0,0001). El fármaco fue bien tolerado y los efectos adversos fueron leves.

Risperidona inyectable de larga duración ILD

En su formulación ILD cada 14 días, demostró ser efectiva en la mejoría de síntomas positivos, negativos, pensamientos desorganizados, ansiedad/depresión y hostilidad/excitación medidos con la escala PANSS en una cohorte de pacientes estables (N=110) perteneciente a un estudio abierto con seguimiento durante 50 semanas. La puntuación media de la escala PANSS se redujo una media de 9±1,6 puntos en el punto final del estudio (p<0,001)³¹.

Tabla 4		Estudios observacionales sobre el tratamiento farmacológico del TEA		
Estudio	Tipo de estudio	Descripción muestra	Principales resultados	Efectos adversos y adherencia
Joshi, et al, 2016 ³³	Observacional descriptivo	n=2713 (edad media, 40,2 años; 52,7% mujeres). n=1961 TEA incidente (72,3%) n=752 TEA prevalente (27,7%)	Los AP orales (sobre todo RIS, QUET, ARI) son los más usados (74,8%) a pesar de que sus tasas de adherencia son subóptimas (MPR, PDC). La tasa de empleo de medicación ILD es <2%, se plantea que podría mejorar la adherencia y mejorar resultados clínicos en TEA	Mala adherencia (<50%) a terapias habituales en TEA (la más usada: AP+AD/EA) medido según MPR y PDC
Baethge et al, 2004 ³⁶	Observacional descriptivo	n=49; 22 subtipo depresivo. Lítio n=41; Carbamazepina n=8 [DSM-IV/CIE-10]	Li y CBZ mostraron alta efectividad para el tratamiento profiláctico a largo plazo en TEA (M=6,8 años, DE= 6,1). La única variable en relación con el tiempo de recaída fue la edad de debut del TEA (HR: 1,6; p<0,016). Gran reducción de la tasa de hospitalización de 71 días a 11 p<0,001	
Ciapparelli et al, 2003 ²⁶	Observacional descriptivo	n=101. n=34 ESZ; n=30 TEA subtipo bipolar; n=37 TB con características psicóticas. [DSM-IV]	Se muestra una alta tasa de respuesta a CLO (reducción puntuación BPRS >50%) en subgrupos de TEA y TB (90% y 83,8% respectivamente). Las puntuaciones en escala GAF mostraron mejora del funcionamiento (p<0,01) en los 3 grupos, siendo superior en el de TB	El grupo de TEA mostró las menores tasas de discontinuación del tratamiento con CLO
Vieta et al, 2001 ²⁵	Observacional	n=112 [DSM-IV/CIE-10] en tratamiento con RIS M=4,7(2,5) mg/día y seguimiento de 6 semanas	A las 6 semanas, reducción de la puntuación con respecto a la basal en: PANSS 19,9 puntos (p<0,0001); 18 puntos en la YMRS (p<0,0001); 6,6 puntos en la HAM-D (p<0,0001) y 0,9 puntos en la CGI (p<0,0001)	RIS oral fue bien tolerada con efectos adversos leves
Lasser et al, 2004 ³¹	Observacional	n=110 pacientes con TEA (DSM-IV). Pacientes estables fueron cambiados a RIS TLD/14 días durante un seguimiento de 50 meses	Mejora de la puntuación media de la PANSS con respecto a la basal -9(1,6) p<0,001 y en las dimensiones de síntomas positivos, negativos, pensamientos desorganizados, ansiedad/depresión y hostilidad/excitación	Descenso significativo de efectos extrapiramidales a los 50 meses con respecto a la basal
Maj, 1987 ³⁰	Observacional	N=54 pacientes con TEA (CIE-9) en tratamiento con Li seguidos durante 2 años	Disminución del número de recaídas de 1,58 (0,64) a 0,99 (1,24) p<0,001	No se reportaron

AD Antidepresivos; AP Antipsicóticos; ARI Aripiprazol; CBZ Carbamazepina; CLO Clozapina; EA Estabilizadores del ánimo; ESZ Esquizofrenia; GAF Global Assessment of Functioning; HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression; HR Razón de riesgo; TB Trastorno bipolar; ILD Inyectable de Larga Duración; Li Lítio; MPR Razón de posesión de medicación; PANSS Positive and Negative Syndrome Scale; PDC Proporción de días cubiertos; QUET Quetiapina; RIS Risperidona; RIS TLD Risperidona de larga duración; TEA Trastorno Esquizoafectivo; YMRS Young Mania Rating Scale.

Ziprasidona

Al analizar los datos de dos ECAs doble ciego, los pacientes con TEA (n=115) tratados con ziprasidona presentaron una mejoría clínica dosis dependiente²¹. El rango de

dosis osciló entre los 40 y los 160 mg/día. A dosis de 120 mg/día se produjo una mayor mejoría clínica que con el placebo (p<0,05) medida con la ICG. Además, 160 mg/día resultaron mejores que placebo (p<0,05) cuando se compararon las puntuaciones totales de BPRS, subescala maníaca de BPRS e

ICG. Los pacientes sufrieron pocos efectos secundarios y sin relación con la dosis. No hubo diferencias estadísticamente significativas en efectos secundarios extrapiramidales entre ziprasidona y placebo.

Aripiprazol

En un análisis conjunto de dos cohortes de pacientes con TEA (n=123) pertenecientes a dos ECA doble ciego de 4 semanas de duración demostró ser eficaz, bien tolerado y seguro¹². A las 4 semanas la mejoría en la escala PANSS con respecto al placebo fue de -15,9 puntos frente a -3,4 respectivamente (p=0,038), siendo la disminución en la subescala positiva de la PANSS de -4,6 con aripiprazol frente a -1 con placebo (p=0,027). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo en variables metabólicas, efectos adversos y síntomas extrapiramidales. La prolactina descendió comparada con el placebo (-5,6 versus -1,3; p<0,001).

Clozapina

Existen datos procedentes de estudios observacionales^{26,27} y de un ECA¹³ (n=10) que muestran la utilidad de la clozapina en pacientes con TEA refractario. En un estudio naturalístico (n=30)²⁶ a 48 meses de seguimiento, el 90% de los pacientes respondió a clozapina (p<0,01) experimentando una mejor respuesta clínica y una tasa de discontinuación más baja que aquellos pacientes con esquizofrenia. Esta mejor respuesta de pacientes con TEA también se apreció en un pequeño ECA¹³ (n=10) en el que los pacientes con TEA tratados con clozapina y litio mejoraron la puntuación en la escala de Impresión Clínica Global y la puntuación total de la PANSS, incluyendo las dimensiones cognitivas y de síntomas negativos, sin que los pacientes con esquizofrenia mostrasen mejoría.

Litio, otros reguladores del humor y antidepresivos

Litio y carbamazepina

Dos estudios^{23,36} compararon la utilidad del litio y de la carbamazepina en el tratamiento de mantenimiento del TEA. El más importante de ellos fue un ECA abierto²³ (n=90) en el que se analizó la respuesta de los distintos subtipos del TEA al litio y a la carbamazepina a lo largo de una fase de mantenimiento de 2,5 años. Concluyó que ambos fármacos eran eficaces como terapia de mantenimiento. Con una mayor tasa de abandonos en el grupo de carbamazepina (p<0,02), debido a reacciones cutáneas en los primeros meses de tra-

tamiento. En relación a la respuesta de los distintos subtipos, el depresivo y el inespecífico demostraron una mejor respuesta a carbamazepina en lo que refiere a disminución de hospitalizaciones (p=0,019) y de recurrencias (p=0,04). En relación a los efectos adversos, se registró una mayor tasa de tipo leve-moderado en el grupo tratado con litio que fue estadísticamente significativa (41,7% litio frente a 27,3% carbamazepina). Entre los más relevantes, la mayoría de pacientes en tratamiento con litio frente a carbamazepina sufrieron alguna vez temblor (40 vs 5%; p<0,001), aumento de apetito (50 vs 21%; p=0,008), sequedad de boca (29 vs 8%, p=0,018), cansancio (55 vs 24%; p=0,005), polidipsia (55 vs 0%; p<0,0001), ganancia de peso (61 vs 24%; p=0,001) e insomnio (55 vs 21%; p=0,002). Así la tolerancia a largo plazo demostró ser superior en el grupo de carbamazepina (p=0,02), lo que queda reflejado en la evaluación de la satisfacción del paciente con el tratamiento, donde las puntuaciones fueron superiores en el grupo de la carbamazepina (p=0,003). Por lo tanto, en conjunto ambos fármacos son igualmente efectivos en el tratamiento profiláctico a largo plazo salvo en las tasas de efectos adversos, tolerancia a largo plazo y satisfacción subjetiva donde la carbamazepina parece ser superior al litio. Además, en el subtipo depresivo e inespecífico se demostró mayor efectividad de la carbamazepina mientras que en el subtipo maniaco no hubo diferencias entre tratamientos. Un estudio observacional³⁶ (n=49) también apoyó la efectividad del litio y la carbamazepina en el tratamiento de mantenimiento del TEA. Se observó una reducción de las tasas de hospitalización importante de 71 días a 11 días por año (p<0,001). La única variable predictora del tiempo de recaída fue la edad de debut del TEA (HR: 1,6; p<0,016). Otros estudios naturalísticos también apoyaron su eficacia en la reducción de recaídas a largo plazo³⁰. En conclusión, tanto litio como carbamazepina se mostraron altamente efectivos en el tratamiento de mantenimiento de TEA.

Finalmente, reseñar que algunos pequeños trabajos reseñaron la utilidad de la combinación de litio con clozapina en pacientes refractarios¹³ y su efectividad en la manía del TEA³².

Ácido Valproico y otros reguladores del humor

Un estudio naturalístico²⁹ abordó la efectividad del ácido valproico en 20 pacientes con TEA, subtipo bipolar, dosis media=1150(400) mg/día. Hubo mejoría en la escala de Impresión Clínica Global en el 75% de los pacientes (p=0,0001). Ninguno empeoró o abandonó el tratamiento por los efectos adversos.

Un ECA doble ciego²² no consiguió demostrar la eficacia del topiramato, dosis media=276(108) mg/día, rango 100-400 mg/día, pero sí una importante pérdida de peso a las 8 semanas.

Finalmente hubo series de casos anecdótica que informaron de la posible efectividad de la lamotrigina en síntomas obsesivos en el TEA³⁴ y en los síntomas afectivos y paranoides del mismo²⁸.

Antidepresivos

En cuanto al grupo de los antidepresivos, un ECA abierto³⁹ (n=52), comparó la efectividad y seguridad de la monoterapia con risperidona, dosis media=3,75-3,29 mg/día frente a terapia combinada con haloperidol, dosis media=5,34-4,5 mg/día más sertralina, dosis media=65,39-133,82 mg/día, en mujeres con TEA y depresión. Se evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ambos tratamientos. Ambos tratamientos resultaron eficaces sobre los síntomas depresivos, pero risperidona fue más efectiva sobre síntomas psicóticos y en la mejora de la impresión clínica global, el funcionamiento psicológico, social y ocupacional así como en la mejora de la calidad de vida. Risperidona fue también mejor tolerada en conjunto, aunque tuvo más abandonos tempranos que la combinación haloperidol más sertralina.

Estudios de adherencia

Un importante estudio observacional³³ evaluó los patrones de tratamiento con antipsicóticos empleados en la práctica clínica habitual del TEA con pacientes de Estados Unidos. Se incluyeron en la muestra (n=2713) aquellos adultos diagnosticados de TEA entre 2009 y 2012 y fueron categorizados en dos cohortes: TEA incidente (pacientes sin diagnóstico de TEA en el año previo) n=1961 (72,3%) y TEA prevalente, n=752 (27,7%). Concretamente se evaluó la adherencia a los diferentes antipsicóticos durante un periodo de seguimiento de 12 meses desde el diagnóstico. Un 74,8% de los pacientes estaba en tratamiento con antipsicóticos, siendo los más comúnmente prescritos risperidona (23,9%), seguido de quetiapina (21,4%) y aripiprazol (20,4%), todos ellos vía oral. El uso de formulaciones inyectables de larga duración (ILD) fue menor del 3%. Se observó una tasa de adherencia superior en pacientes con TEA prevalente medido comparado a TEA incidente. Sin embargo, menos del 50% de los pacientes mostró una adherencia adecuada al tratamiento con antipsicóticos orales. Este estudio concluye postulando la conveniencia de incluir formulaciones inyectables de larga duración en el tratamiento habitual con antipsicóticos en pacientes con TEA por su potencial tasa de adherencia superior, lo que mejoraría los resultados clínicos. Tasas de mala adherencia fueron también reportadas por otros estudios, concretamente 72%³⁵ y 44%³⁸, siendo en ambos casos significativamente peor que las de los pacientes con trastorno bipolar.

DISCUSIÓN

Actualmente existe un número escaso de ECAs y estudios observacionales sobre el tratamiento en pacientes exclusivos de TEA, lo que dificulta la realización de guías de práctica clínica sobre el mismo. Por ese motivo, los datos y recomendaciones existentes se basan con mucha frecuencia en la evidencia indirecta y tampoco suele tener en cuenta los distintos subtipos del trastorno⁴⁰. Además, normalmente la bibliografía no suele considerar comorbilidades como ideas autolíticas y trastornos de abuso de sustancias que pueden influir de modo importante en los resultados⁴¹. No obstante, se consiguió reunir cierta evidencia directa sobre el tratamiento del TEA. Así paliperidona oral¹¹, palmitato de paliperidona mensual¹⁷, ziprasidona²¹ y aripiprazol¹² contaron con ECAs doble ciego con respecto a placebo. Risperidona oral¹⁹ y olanzapina^{9,20} también cuentan con ECAs doble ciego con haloperidol de comparador que avalan su uso. Litio y carbamazepina también mostraron su efectividad en el tratamiento de mantenimiento²³. Hubo pocos estudios reportando datos acerca de la adherencia al tratamiento y los pocos que se encontraron alertaron de una baja adherencia al tratamiento^{33,35,38}.

Antipsicóticos

La paliperidona oral, el metabolito activo de la risperidona⁴² y el único con indicación autorizada para el tratamiento del TEA⁷, demostró su eficacia en el tratamiento del TEA a corto plazo tanto para los síntomas psicóticos como afectivos, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con antidepresivos y reguladores del humor. El palmitato de paliperidona mensual demostró además ser eficaz en la prevención de recaídas incluso más allá de 12 meses¹⁷. Paliperidona y PP mostraron además una buena tolerabilidad^{17,43}. Risperidona oral también mostró ser un fármaco capaz de controlar la psicopatología psicótica y afectiva del TEA mostrando además buena tolerabilidad^{19,25}. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego a 8 semanas (n=377) que incluyó pacientes esquizofrénicos y con TEA⁴⁴ demostró la superioridad de risperidona frente a olanzapina en el control de síntomas positivos y ansioso/depresivos medidos con la PANSS, siendo olanzapina peor que risperidona en ganancia de peso. Además, la risperidona ILD también resultó útil en terapia de mantenimiento³¹. En un ensayo clínico no aleatorizado⁴⁵ a 6 meses que incluyó pacientes con esquizofrenia y otras psicosis (n=1876), risperidona ILD a dosis de 25 mg/14 días demostró ser capaz de disminuir la puntuación de la PANSS en 63,1±22,8 puntos (p<0,001) en aquellos pacientes en los que otros antipsicóticos habían fracasado por falta de eficacia o de adherencia. Por todos esos motivos, paliperidona y risperidona podrían ser utilizados como monoterapia en fases agudas. La existencia de formulaciones ILD para ambos fármacos los hace especialmente recomendables en aquellos

pacientes con resultados subóptimos en los que es muy probable que la baja adherencia juegue un papel importante. En ese sentido algunos autores señalan la importancia tanto de la psicoeducación como el posible papel de las formulaciones ILD en la mejora de la adherencia de los pacientes con TEA⁴⁶.

Otros fármacos con pruebas que avalan su uso en monoterapia dada su eficacia global y sobre los síntomas afectivos del TEA son olanzapina^{9,20} y ziprasidona²¹. En el caso de la olanzapina, un ECA doble ciego⁴⁷ que comparó olanzapina y risperidona en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos encontró diferencias significativas a favor de olanzapina en menor tasa de extrapiramidalismos, hiperprolactinemia y disfunción sexual. Podría ser una buena opción en el caso de mala tolerancia a paliperidona o risperidona debida a efectos extrapiramidales o derivados de la hiperprolactinemia, siempre que se vigile la ganancia ponderal. Por otro lado, ziprasidona también podría ser una buena opción en caso de respuesta subóptima o mala tolerancia a olanzapina, risperidona o haloperidol⁴⁸, aunque su efecto antidepressivo es casi nulo⁴⁹. Es un fármaco muy a tener en cuenta en casos de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico o hiperprolactinemia⁵⁰, dado que sus efectos metabólicos son muy escasos o nulos⁵¹. Aripiprazol es otro fármaco candidato a ser eficaz como monoterapia habiendo demostrado su eficacia y seguridad¹², destacando por su excelente tolerabilidad⁵², con nula influencia sobre la prolactina y muy bajo impacto sobre el peso⁵³. La evidencia indirecta de ECAs que incluían tanto pacientes con esquizofrenia como con TEA también avala su eficacia⁵⁴. Además, por sus propiedades antimaniacas⁵⁵ y antidepressivas⁴⁹ demostradas en el trastorno bipolar, podría ser un fármaco eficaz sobre los síntomas afectivos del TEA. No se encontraron estudios con quetiapina realizados exclusivamente en pacientes con TEA, pero existe evidencia indirecta que confirma su no inferioridad comparada con risperidona sobre síntomas depresivos de pacientes con esquizofrenia y TEA, con una tasa similar de efectos adversos⁵⁶. Además, existen pruebas de su efecto antimaniaco⁵⁷ y antidepressivo^{49,58}. En los casos de refractariedad, hay alguna evidencia del uso de clozapina, mostrando incluso mejor respuesta que los pacientes con esquizofrenia^{13,26,27}.

Reguladores del humor y antidepressivos

En caso de sintomatología depresiva aguda o síntomas afectivos habría que considerar también el uso de reguladores del humor como el litio y la carbamazepina, por su eficacia y por no inducir virajes de fase, aunque sus estudios en pacientes con TEA son en fase de mantenimiento^{23,26}. Finalmente, en relación al uso de antidepressivos, no se pudo demostrar la superioridad de la combinación de antipsicóticos y antidepressivos frente al tratamiento antipsicótico en

monoterapia. En concreto, haloperidol más sertralina no demostró ser más eficaz que risperidona en monoterapia sobre los síntomas depresivos, siendo risperidona mejor tolerada y con mejores resultados globales²⁴. En otro estudio, clorpromazina fue más eficaz que amitriptilina o la combinación de ambos³². Sin embargo, pueden ser de utilidad en casos de mala respuesta al tratamiento antipsicótico en monoterapia.

Estrategia de tratamiento

En relación a los patrones de tratamiento, un estudio multinacional⁵⁹ encontró que lo más frecuente era el uso de un antipsicótico sólo (33,9%) seguido de un antipsicótico más un estabilizador del humor (23,1%), un antipsicótico más un antidepressivo (27,7%) y en un 7,7% de los casos, un antipsicótico más un regulador del humor más un antidepressivo. Considerando la evidencia disponible, la estrategia inicial más recomendable sería el uso de un antipsicótico con acción sobre síntomas afectivos en monoterapia, preferentemente paliperidona oral o ILD, u otros antipsicóticos de segunda generación como risperidona, olanzapina, ziprasidona o aripiprazol teniendo en cuenta la existencia de síndrome metabólico, posibles efectos adversos u otros factores de riesgo individuales. En caso de sintomatología afectiva refractaria o mal control, sería planteable el tratamiento combinado con reguladores del humor y/o antidepressivos ya que litio y carbamazepina además de regular el humor son útiles en el control de recaídas. En caso de resistencia al tratamiento antipsicótico, la clozapina debe ser considerada. Durante la fase de mantenimiento palmitato de paliperidona mensual¹⁷, risperidona ILD³¹, olanzapina²⁰, clozapina²⁶, litio y carbamazepina^{23,30,36} mostraron ser eficaces como tratamientos de mantenimiento en monoterapia. En relación a los reguladores del humor es destacable que carbamazepina fue más eficaz en el subtipo depresivo y resultó mejor tolerada que el litio²³. Una guía reciente⁴¹ preconiza el tratamiento de mantenimiento con paliperidona oral y palmitato de paliperidona de administración mensual dada la baja adherencia de los pacientes con TEA y sostiene la ausencia de evidencia acerca del tratamiento combinado con reguladores del humor y/o antidepressivos.

LIMITACIONES

No se realizó una evaluación estandarizada del riesgo de sesgo de los estudios incluidos y no se emitieron grados de recomendación del tratamiento por lo que esta revisión no puede considerarse una revisión sistemática. Sin embargo, se trata de una revisión crítica que consideró solamente evidencia directa evitando los sesgos de confusión de todos los estudios que incluyen tanto pacientes con esquizofrenia como pacientes con TEA.

CONCLUSIONES

Son necesarios ECAs que aborden el tratamiento del TEA como una entidad diferenciada. Paliperidona oral y palmitato de paliperidona 1 mes, resultaron ser los fármacos con mayor evidencia a favor de su uso en el tratamiento del TEA. Risperidona oral e ILD, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y clozapina, fueron tratamientos con cierta evidencia de calidad avalando su uso. Litio y carbamazepina demostraron su utilidad en la prevención de recaídas en la fase de mantenimiento. El tratamiento de elección es el antipsicótico en monoterapia. Son necesarios estudios que estudien el papel de los reguladores del humor y los antidepresivos como terapia combinada.

BIBLIOGRAFÍA

- OMS. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
- Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Telles LL, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord.* 2008;106(3):209-17.
- Munoz-Negro JE, Ibanez-Casas I, de Portugal E, Ochoa S, Dolz M, Haro JM, et al. A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):248-54.
- Santelmann H, Franklin J, BuBhoff J, Baethge C. Interrater reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research.* 2016;176(2):357-63.
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jan;64(1):19-28.
- Lindenmayer J, Kaur A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs.* 2016;76(5):589-604.
- Gahr M, Koelle MA, Schoenfeldt-Lecuona C, Lepping P, Freudenmann RW. Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? *Drug Design Development and Therapy.* 2011;5:125-46.
- Alphs L, Fu D, Turkoz I. Paliperidone for the treatment of schizoaffective disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(6):871-83.
- Tohen M, Zhang F, Keck PE, Feldman PD, Risser RC, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord.* 2001;67(1):133-40.
- Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-Gonzalez C, Turkoz I, Carothers J, Bossie CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010 May;71(5):587-98.
- Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, et al. Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: a randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Oct;30(5):487-95.
- Glick ID, Mankoski R, Eudicone JM, Marcus RN, Tran Q, Assunção-Talbot S. The efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole for the treatment of schizoaffective disorder: Results from a pooled analysis of a sub-population of subjects from two randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal trials. *J Affect Disord.* 2009;115(1):18-26.
- Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003; 23(3):223-8.
- Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, Walling D, Schooler N, Lindenmayer JP, et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Injectable Treatment for Acute Exacerbations of Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016 Aug;36(4):372-6.
- Fu D, Turkoz I, Bossie CA, Patel H, Alphs L. Rapid onset of treatment effects on psychosis, depression, and mania in patients with acute exacerbation of schizoaffective disorder following treatment with oral extended-release paliperidone. *J Affect Disord.* 2016;193:381-90.
- Fu DJ, Turkoz I, Walling D, Lindenmayer JP, Schooler NR, Alphs L. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research.* 2017;192:185-93.
- Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, Walling DP, Schooler NR, Lindenmayer JP, et al. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015 Mar;76(3):253-62.
- Bossie CA, Turkoz I, Alphs L, Mahalchick L, Fu D. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Treatment in Recent Onset and Chronic Illness Patients With Schizoaffective Disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2017;205(4):324-8.
- Janicak PG, Keck PE, Davis JM, Kaseckow JW, Tugrul K, Dowd SM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(4):360-8.
- Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder: Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry.* 1999;174(1):15-22.
- Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP; Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Feb;21(1):27-35.
- Chengappa KNR, Kupfer DJ, Parepally H, John V, Basu R, Buttenfield J, et al. A placebo-controlled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disord.* 2007; 9(6):609-17.
- Greil W, LudwigMayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: A randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247(1):42-50.
- Izáková L, Andre I, Halaris A. Combination therapy or monotherapy for the depressed type of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:91-101.
- Vieta E, Herraiz M, Fernandez A, Gasto C, Benabarre A, Colom F, et al. Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: Initial results from a large, multicenter surveillance study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(8):623-30.

26. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr;64(4):451-8.
27. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1991 Oct;52(10):411-4.
28. Erfurth A, Walden J, Grunze H. Lamotrigine in the Treatment of Schizoaffective Disorder. *NPS*. 1998;38(3):204-5.
29. Bogan AM, Brown ES, Suppes T. Efficacy of Divalproex Therapy for Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 October;20(5):520.
30. Maj M. Lithium prophylaxis of schizoaffective disorders: a prospective study. *J Affect Disord*. 1988;14(2):129-35.
31. Lasser R, Bossie CA, Gharabawi G, Eerdeken M, Nasrallah HA. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2004;83(2):263-75.
32. Brockington IF, Kendell RE, Kellett JM, Curry SH, Wainwright S. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry*. 1978 Aug;133:162-8.
33. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, Fu D, Muser E. Treatment Patterns and Antipsychotic Medication Adherence Among Commercially Insured Patients With Schizoaffective Disorder in the United States. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):429-35.
34. Poyurovsky M, Glick I, Koran LM. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol*. 2010 Jun;24(6):861-6.
35. Schoettle D, Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Michel C, McGorry PD, et al. Differentiating schizoaffective and bipolar I disorder in first-episode psychotic mania. *Schizophr Res*. 2012; 140(1-3):31-6.
36. Baethge C, Gruschka P, Berghofer A, Bauer M, Muller-Oerlinghausen B, Bschor T, et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):43-50.
37. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*. 1996 Jun;153(6):759-64.
38. Murru A, Pacchiarotti I, Amann BL, Nivoli AM, Vieta E, Colom F. Treatment adherence in bipolar I and schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2013;151(3):1003-8.
39. Izakova L, Andre I, Halaris A. Combination therapy or monotherapy for the depressed type of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:91-101.
40. Baethge C. Long-term treatment of schizoaffective disorder: Review and recommendations. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(2):45-56.
41. Lindenmayer JP, Kaur A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs* 2016 Apr;76(5):589-604.
42. Alphas L, Fu D, Turkoz I. Paliperidone for the treatment of schizoaffective disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(6):871-83.
43. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res*. 2002;111(1):11-20.
44. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):765-74.
45. Moller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E, et al. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 May;20(3):121-30.
46. Vieta E. Developing an Individualized Treatment Plan for Patients With Schizoaffective Disorder: From Pharmacotherapy to Psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:14-9.
47. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997 Oct; 17(5):407-18.
48. Alptekin K, Hafez J, Brook S, Akkaya C, Tzebelikos E, Uçok A, et al. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol: an international, multicenter study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Sep; 24(5):229-38.
49. Roberts RJ, Lohano KK, El-Mallakh RS. Antipsychotics as antidepressants. *Asia Pac Psychiatry*. 2016 Sep;8(3):179-88.
50. Stip E, Zhornitsky S, Motesshafi H, Létourneau G, Stikarovska I, Potvin S, et al. Ziprasidone for Psychotic Disorders: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Relationship Between Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Profile. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(12):1853-67.
51. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophrenia Research*. 2008; 101(1):273-86.
52. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
53. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 24;9(4):e94112.
54. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carlson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681-90.
55. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus*. 2016 Apr 7;8(4):e562.
56. Di Fiorino M, Montagnani G, Trespi G, Kasper S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 May;29(3):166-76.
57. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):111-21.
58. Prieto E, Mico JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):22-32.
59. Canuso CM, Kosik-Gonzalez C, Sheehan J, Mao L, Kalali AH. Frequency of schizoaffective disorder in an International patient population with psychotic disorders using the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Schizophrenia Research*. 2010;118(1):305-6.