




EFICACIA COMPARATIVA DE LOS ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS EN RED

Saucedo-Uribe Erasmo^{1,2,3}  | González-Mallozzi Pedro Jehu^{1,2} | Medrano-Garza Raúl Ricardo^{1,2}  | Díaz González-Colmenero Fernando^{1,3} | Carranza-Navarro Farid^{1,2} | Castillo-Morales Patricia Lizeth^{1,3} | Leyva-Camacho Paloma C.^{1,3} | Herrera-Montemayor Yessica^{1,2}  | Vidal-Tijerina Mauricio^{1,2} | Enríquez-Navarro Moisés Karika^{1,2} | Medrano Samantha B.^{1,3} | Fernández-Zambrano Stefan Mauricio¹ | Mancías- Guerra Claudia Magdalena² | Saucedo-Mancías Claudia Lizeth² | Sánchez-Ramírez Manuel Ramiro²

1. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)
2. Centro Avanzado de Neurociencias UANL
3. INVEST Medicina UANL-KER Unidad Mayo Clinic

Correspondencia

Erasmo Saucedo Uribe
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. C.P 64460

 drerasmosaucedouribe@gmail.com

Resumen

Introducción: Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AIP) pueden influir en el curso del tratamiento y tienen el potencial de mejorar el cumplimiento terapéutico. Esta revisión sistemática y meta-análisis en red tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los AIPs de segunda generación y los LAIAs de primera generación en el tratamiento de la esquizofrenia. **Métodos:** El presente estudio se adhiere a las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y está registrado en Prospero (ID CRD42019128700). Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline, Embase, Web of Science y Scopus. La búsqueda abarcó el periodo comprendido entre el 17 de junio de 2020 y el 14 de septiembre de 2021. **Resultados:** Las diferencias de medias estandarizadas (DME) para cuatro antipsicóticos (80%) demostraron reducciones significativas en las puntuaciones de la PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale, en sus siglas en inglés) en comparación con el placebo. Las DME oscilaron entre -0,72 (IC 95%: -0,99 a -0,46) para el haloperidol y -0,45 (-0,54 a -0,37) para la paliperidona. Ocho estudios proporcionaron resultados utilizables para los síntomas negativos y positivos, con una comparación de cuatro antipsicóticos. Las DME de tres antipsicóticos (75%) redujeron significativamente los síntomas negativos en comparación con placebo, con un rango de -0,40 (IC del 95%: -0,53 a -0,26) para el aripiprazol a -0,32 (-0,44 a -0,19) para la risperidona. Las DME para los tres fármacos (100%) que redujeron significativamente los síntomas positivos en comparación con el placebo oscilaron entre -0,50 (IC del 95%: -0,63 a -0,37) para el aripiprazol y -0,19 (-0,57 a 0,20) para el zuclopentixol. **Discusión:** Nuestros hallazgos sugieren que todos los antipsicóticos inyectables de acción prolongada, excepto zuclopentixol, muestran una eficacia comparable en la reducción de los síntomas. **Conclusiones:** La mayoría de los AIP demuestran una eficacia similar en la reducción de los síntomas generales, y las diferencias entre los AIP individuales no son estadísticamente significativas.

Palabras clave: Esquizofrenia, antipsicóticos, antipsicóticos inyectables de acción prolongada.



Introducción

La esquizofrenia, un trastorno crónico grave, afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo.^{1,2} Ha sido reconocida como un problema crucial de salud mental dentro de la Iniciativa Grandes Retos en Salud Mental Global.³⁻⁶ El diagnóstico de esquizofrenia afecta profundamente a la esperanza de vida, con tasas de mortalidad que aumentan entre 2 y 3 veces entre los individuos más jóvenes.⁷

Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AIP) tienen el potencial de liderar el curso del tratamiento de la esquizofrenia y aumentar la adherencia, así como reducir los costes sanitarios a largo plazo. Además, los AIP se han asociado a un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, recaídas y hospitalizaciones en comparación con otros antipsicóticos.⁸⁻¹¹

Sin embargo, la cuestión de la eficacia de los AIP en el tratamiento de la esquizofrenia sigue siendo incierta. Las revisiones sistemáticas anteriores que comparaban los AIP de segunda generación (SG) con los de primera generación (PG) se han centrado principalmente en el riesgo de mortalidad¹² o las tasas de interrupción.¹³ Sólo un metanálisis realizado por nuestro grupo de investigación¹⁴ ha abordado específicamente la eficacia y la tolerabilidad; no obstante, los resultados se consideran preliminares debido a la falta de pruebas.

Teniendo en cuenta el papel crítico de los antipsicóticos de depósito para la estabilidad de los síntomas a largo plazo, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de al menos 18 años de edad con un mínimo de >12 semanas de tratamiento, en los que los AIP de segunda generación se compararon con los AIP (PG) o placebo, para evaluar la eficacia mediante clinimetría (puntuación global de la PANSS, subescala positiva de la PANSS y subescala negativa de la PANSS) y criterios clínicos.

Métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Este meta-análisis en red se adhiere a las directrices esbozadas en los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA) (la lista de verificación PRISMA está disponible en el material suplementario). El protocolo de este estudio se registró en PROSPERO con el número de registro CRD42019128700. Un bibliotecario experimentado (EG), en colaboración con el investigador

principal, desarrolló e implementó la estrategia de búsqueda en múltiples bases de datos, incluidas Medline, Embase, Web of Science y Scopus, desde el inicio de la base de datos hasta el 17 de junio de 2020, con una actualización desde junio de 2020 hasta el 14 de septiembre de 2021. Además, también se examinaron las referencias de los estudios y revisiones elegibles (la estrategia de búsqueda se puede encontrar en el material suplementario [Tabla 1](#)).

Para ser incluidos en esta revisión sistemática y metaanálisis en red, se requería que los estudios fueran ensayos controlados aleatorizados (ECA) que investigaran antipsicóticos de depósito, tanto típicos (primera generación) como atípicos (segunda generación), que los compararan entre sí, o con placebo, y que además cumplieran los siguientes criterios: A) Inclusión de pacientes de 18 años o más con un diagnóstico confirmado de esquizofrenia basado en criterios diagnósticos reconocidos, como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) o la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición (CIE-10); B) Evaluación de la eficacia de los antipsicóticos de depósito medida mediante diversas escalas, como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), la Impresión Clínica Global (CGI), la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica (BPRS), así como evaluaciones de la calidad de vida, la adherencia al tratamiento, el riesgo de suicidio, la agresividad, la recaída y la rehospitalización; y C) Duración mínima del tratamiento ≥ 12 semanas. Los estudios eran elegibles para su inclusión si comparaban un tratamiento de ALADI (La Asociación Latinoamericana de Integración) con otro o con un placebo. Se excluyeron los estudios si eran ensayos clínicos no aleatorizados, incluían pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento o con un diagnóstico distinto de la esquizofrenia, duraciones de tratamiento inferiores a 12 semanas o comparaciones con antipsicóticos orales u otros medicamentos psicotrópicos; tampoco se tuvieron en cuenta los estudios que no medían la eficacia.

Tres pares de investigadores (ESU, AFG, FCM, PLCM, RM y PJGM) seleccionaron los estudios de forma independiente, revisaron los informes primarios y los materiales suplementarios, extrajeron la información relevante de los ensayos incluidos y evaluaron el riesgo de sesgo. Antes de cada fase de selección, se realizaron pruebas piloto para garantizar una fiabilidad interobservador satisfactoria, con un valor kappa de Fleiss superior a 0,70.¹⁵ Cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso y arbitraje por un panel de investigadores dentro del equipo de revisión (FCN y PLCM).

Resultados de interés y extracción de datos

Se elaboró un formulario de extracción basado en la web que fue evaluado por todos los revisores antes de la extracción de los datos. Se extrajo información general de los estudios incluidos (nombres de los autores, año de publicación, país de origen, fuentes de financiación y diseño del estudio). El resultado primario de eficacia de interés fueron los síntomas, evaluados por los cambios en la puntuación total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). La puntuación de la PANSS se eligió como medida primaria debido a su utilidad para definir la gravedad de los síntomas.^{16,17} Los resultados secundarios de eficacia abarcaron los cambios en las subescalas positiva y negativa de la PANSS.

Análisis de datos

Los tamaños del efecto para cada comparación de tratamientos notificada en los estudios incluidos se estimaron mediante odds ratios (OR). Posteriormente, se construyeron modelos de metanálisis de red frecuentista para examinar los resultados de eficacia primarios y secundarios, con placebo como grupo de referencia en todos los modelos.

Se emplearon técnicas metaanalíticas por pares para estimar los tamaños del efecto en función de los cambios medios en la puntuación PANSS notificados en cada estudio. Si el grado de heterogeneidad estadística era considerable (es decir, un estadístico $I^2 > 50\%$), se exploraron modelos de efectos aleatorios y fijos. En los casos de una prueba Q de heterogeneidad significativa, se utilizaron los resultados de efectos aleatorios.

En los modelos de metanálisis de redes, se consideraron tanto los modelos de efectos aleatorios como los de efectos fijos. El supuesto de transitividad se evaluó mediante gráficos de red que contenían al menos un bucle cerrado; la incoherencia dentro de los modelos se evaluó mediante los estadísticos Q y las técnicas netsplit (es decir, comparando la diferencia entre las estimaciones indirectas y directas en los bucles cerrados dentro del gráfico de red). Si se detectaba un nivel significativo de incoherencia, se comunicaban los resultados del modelo de efectos aleatorios. Las comparaciones de tratamientos sin estimaciones directas no permitieron evaluar la incoherencia. La clasificación de los tratamientos se realizó mediante la técnica de puntuación P , y los resultados se presentaron en un gráfico de bosque que representaba los tamaños del efecto agrupado de cada tratamiento estimado mediante el metanálisis en red.

Un nivel de significación de $p < 0,10$ se consideró indicativo de significación estadística para todos los análisis de heterogeneidad e inconsistencia. Para todos los demás análisis, se consideró un umbral de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó mediante el programa informático R (versión 4.1.2), junto con RStudio (versión 2022.02.03+492) y los siguientes paquetes: "meta", "netmeta" y "dmetar".

Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo en los estudios incluidos se evaluó siguiendo las directrices descritas en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions).¹⁸ Dos revisores independientes (RM, SM), trabajando por duplicado, evaluaron el riesgo de sesgo para cada ECA individual utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2.0 (RoB2.0). Esta herramienta abarca seis dominios, que incluyen el sesgo derivado del proceso de aleatorización, las desviaciones de la intervención prevista, los datos de resultados que faltan, la medición errónea de los resultados y la selección de los resultados informados. Según la herramienta, el riesgo general de sesgo de cada estudio se clasificó como bajo, moderado (denominado "con algunas dudas" en la herramienta) o alto.¹⁹ En caso de discrepancias entre los revisores, se resolvieron mediante consenso o, si fue necesario, consultando a un tercer revisor.

Evaluación GRADE

La certeza de la evidencia para los resultados con significación clínica significativa, como la PANSS, los síntomas positivos y los síntomas negativos, se evaluó y categorizó mediante la Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).¹⁹ Para determinar la certeza de las estimaciones del efecto del tratamiento a partir del metanálisis en red, fue necesario evaluar el nivel de evidencia para las comparaciones directas e indirectas, así como las mejores estimaciones derivadas de la evidencia directa e indirecta, incluyendo el metanálisis en red (combinando evidencia directa e indirecta).²⁰ La calidad de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja, reflejando la certeza de la evidencia para el meta-análisis.

Resultados

La búsqueda inicial incluyó un total de 6.525 citas, de las que se identificaron 5.658 informes únicos. Tras examinar los títulos y resúmenes, se recuperaron 215 artículos con el texto completo, lo que dio lugar a 17 estudios con un total de 7.139 participantes.

Se realizó una actualización adicional de la búsqueda desde junio de 2020 hasta el 14 de septiembre de 2021, que identificó 184 citas; solo se seleccionaron 26 artículos para la evaluación del texto completo, sin embargo, ningún artículo cumplió los criterios de inclusión. El diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de selección de estudios, incluidos los motivos de exclusión, se puede encontrar en el Material suplementario.

Entre los 17 estudios incluidos, los grupos de tratamiento consistieron en 7 estudios que utilizaron risperidona, 11 que utilizaron paliperidona, 2 que utilizaron aripiprazol, 1 que utilizó haloperidol, 1 que utilizó zuclopentixol y 10 grupos de placebo; la comparación más frecuente fue entre paliperidona y risperidona (5 estudios).

Parcela de red

La Figura 1 muestra los gráficos de la red, en los que los nodos y los bordes representan los diferentes tratamientos de la ALADI, las comparaciones y el placebo. En general, se observó una red bien conectada. Las comparaciones examinadas se centraron en la puntuación de la PANSS y sus subescalas de síntomas Positivos, y Negativos como referencia como resultado primario de eficacia; los resultados secundarios como resultados se pueden apreciar entre los distintos tratamientos con AILPs y el placebo. Las comparaciones más frecuentemente examinadas en términos de puntuación PANSS fueron entre paliperidona frente a risperidona, así como paliperidona frente a placebo. Por otro lado, hubo menos comparaciones directas entre zuclopentixol o haloperidol frente a otros tratamientos.

Eficacia

De los 17 estudios incluidos, 15 comunicaron resultados utilizables para la puntuación PANSS que incluían la comparación de cinco antipsicóticos. Los dos estudios restantes se excluyeron de los análisis posteriores debido a la inconsistencia con el resto de los tratamientos de la ALADI o los estudios con placebo. Las DME de los cuatro antipsicóticos (80%) que redujeron significativamente la puntuación de la PANSS en comparación con el placebo oscilaron entre -0,72 (ICr del 95%: -0,99 a -0,46) para el haloperidol y -0,45 (-0,54 a -0,37) para la paliperidona, como se muestra en la Figura 2. En orden jerárquico, el haloperidol y la paliperidona fueron los únicos antipsicóticos que redujeron significativamente la puntuación de la PANSS en comparación con el placebo. En orden jerárquico, el haloperidol, el aripiprazol, la risperidona y la paliperidona demostraron una reducción significativamente mayor en la puntuación de la PANSS en comparación con otros fármacos, contrariamente a la creencia de que los antipsicóticos más nuevos son más eficaces que los más antiguos. Sin embargo, cabe mencionar que sólo hubo un estudio que comparó el haloperidol con la paliperidona utilizando la escala PANSS general, sin evaluar específicamente la eficacia del haloperidol en la reducción de los síntomas negativos y positivos, lo que limitó los resultados. En la Figura 3 se presentan más detalles de las comparaciones directas e indirectas.

Ocho de 11 estudios evaluados para los síntomas negativos informaron resultados utilizables (cuatro antipsicóticos comparados). Las comparaciones más frecuentes fueron entre paliperidona y placebo (4 estudios), así como entre

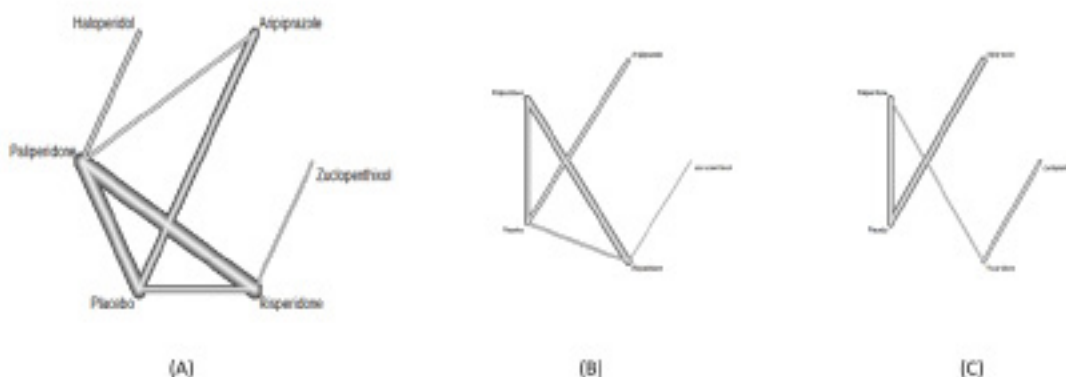


Figura 1. Diagrama de red que ilustra los resultados del metaanálisis. A) Puntuación total PANSS, B) Puntuación de síntomas negativos, C) Puntuación de síntomas positivos.

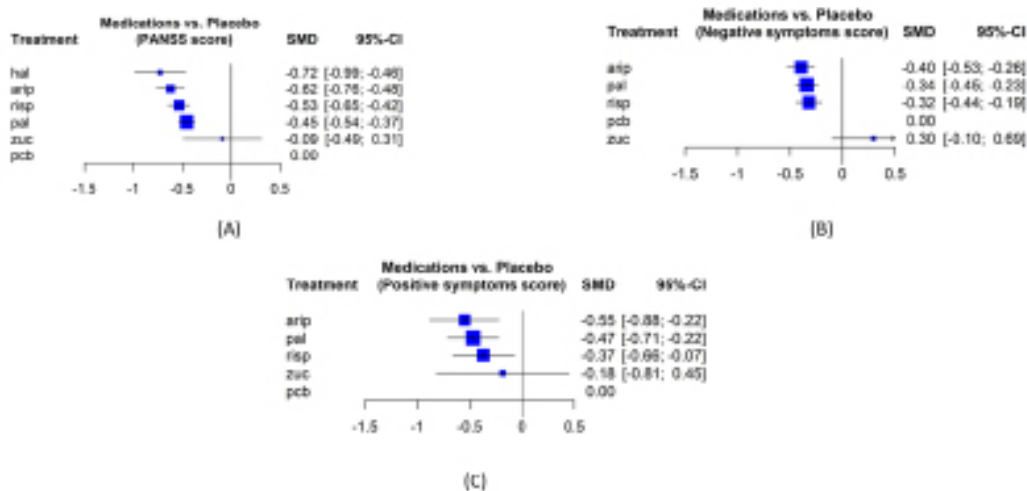


Figura 2. Clasificación de los tratamientos basada en el metanálisis en red de todos los ensayos. A) Puntuación total PANSS, B) Puntuación de síntomas negativos, C) Puntuación de síntomas positivos.

Nota: Placebo sirve como grupo de referencia en ambos gráficos de eficacia. DME: diferencia de medias estandarizada, OR: riesgo global, Arip: aripiperidona, Hal: haloperidol, Pal: paliperidona, Pcb: placebo, Risp: risperidona, Zuc: zuperidona, Flph: flupentixol.

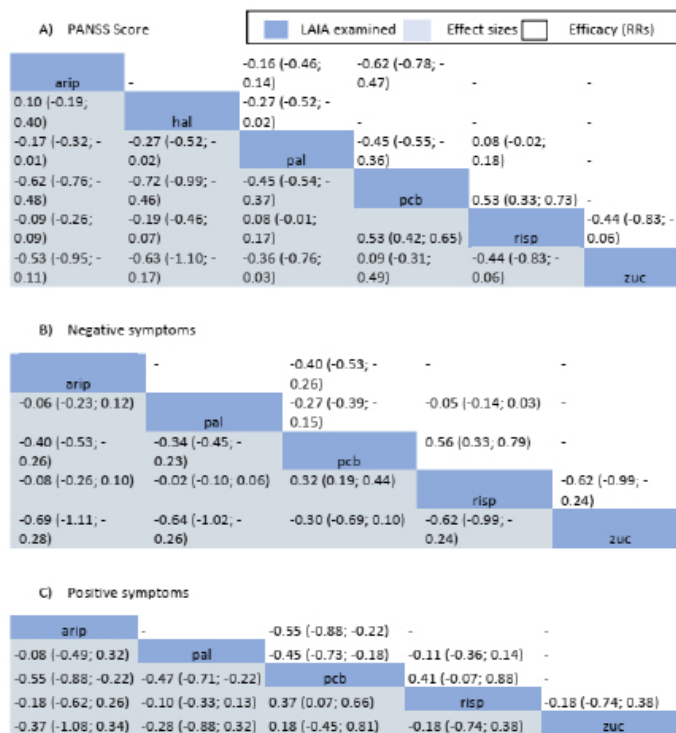


Figura 3. Comparaciones directas e indirectas en el metaanálisis en red de todos los ensayos de eficacia. Comparaciones directas e indirectas en el metaanálisis en red de todos los ensayos de eficacia.

Nota: La diagonal representa los distintos antipsicóticos inyectables de acción prolongada examinados en el estudio. En el lado izquierdo de la diagonal, los tamaños del efecto se presentan como diferencia de medias estandarizada (DME) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% e intervalos de predicción del 95%, indicando cada celda los valores para una comparación específica entre los AILPs. A la derecha de la diagonal, los valores de eficacia se presentan como riesgo relativo (RR) con IC del 95% e intervalos de predicción del 95%. Los datos estadísticamente significativos se muestran en negrita.

paliperidona y risperidona (3 estudios). Las DME de tres antipsicóticos (75%) que redujeron significativamente los síntomas negativos en comparación con el placebo oscilaron entre -0,40 (IC del 95%: -0,53 a -0,26) para el aripiprazol y -0,32 (-0,44 a -0,19) para la risperidona, como se muestra en la **Figura 2**. En orden jerárquico, la aripiprazol y la risperidona se compararon entre sí. En orden jerárquico, el aripiprazol, la paliperidona y la risperidona demostraron una reducción significativa de los síntomas negativos en comparación con otros fármacos. Entre los antipsicóticos examinados para los síntomas negativos, el zuclopentixol fue el único que no mostró mejoría en la subescala de síntomas negativos en comparación con la risperidona. En la **Figura 3** se presenta información adicional sobre las comparaciones directas e indirectas.

Para la reducción de los síntomas positivos, 8 de 11 estudios proporcionaron resultados utilizables (que incluían la comparación de cuatro antipsicóticos). De forma similar a la sección de síntomas negativos, las comparaciones más frecuentes fueron entre paliperidona y risperidona (3 estudios) y paliperidona y placebo (4 estudios). Las DME de los tres fármacos (100%) que redujeron significativamente los síntomas positivos en comparación con el placebo oscilaron entre -0,50 (IC del 95%: -0,63 a -0,37) para el aripiprazol y -0,19 (-0,57 a 0,20) para el zuclopentixol, como se muestra en la **Figura 2**. En orden jerárquico, la aripiprazol y la risperidona fueron los fármacos que redujeron significativamente los síntomas positivos en comparación con el placebo. En orden jerárquico, aripiprazol, paliperidona y risperidona demostraron una reducción significativa de los síntomas positivos en comparación con otros fármacos. En la **Figura 3** se ofrecen más detalles sobre las comparaciones directas e indirectas.

En cuanto al resultado primario, el antipsicótico típico haloperidol ocupó el primer lugar en la reducción de las puntuaciones PANSS, que se considera una medida crucial y exhaustiva de la eficacia. En cuanto a los resultados secundarios, el aripiprazol mostró las reducciones más significativas de los síntomas positivos y negativos y ocupó el segundo lugar, tras el haloperidol, en cuanto a la reducción de la puntuación PANSS. Estos hallazgos indican que un antipsicótico típico y uno atípico emergieron como tratamientos líderes en términos de resultados de eficacia. Estos resultados se consideran porque se pudo evaluar la consistencia interna del metaanálisis en red de estos resultados y se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

En este metaanálisis en red que incluyó 17 estudios y 7139 participantes, se evaluó la eficacia comparativa de ocho antipsicóticos inyectables de acción prolongada diferentes y placebo en el tratamiento de la esquizofrenia. Este estudio se basa en hallazgos previos de metaanálisis por pares que compararon los AILPs de primera generación frente a los de segunda generación y examinaron diversos resultados evaluados mediante escalas de calificación administradas por médicos, como los síntomas positivos y negativos.

Nuestros resultados indican que, con la excepción del zuclopentixol, todos los AILPs fueron más eficaces que el placebo en la reducción de las puntuaciones generales de la PANSS. La DME osciló entre -0,72 para el decanoato de haloperidol y -0,45 para el palmitato de paliperidona. Sin embargo, estos hallazgos también sugieren que las diferencias entre los AILPs individuales no son estadísticamente significativas. En nuestro metaanálisis anterior, descubrimos que los AILPs de primera y segunda generación tenían una eficacia similar en la reducción de la psicopatología general, aunque sólo se incluyeron tres estudios. Los intervalos de confianza superpuestos en este metaanálisis en red apoyan aún más la idea de que la mayoría de los AILPs tienen una eficacia similar en la reducción de los síntomas generales, incluido el decanoato de haloperidol. Aunque la evaluación de la división de nodos no reveló incoherencias, sólo un estudio incluyó el AILP haloperidol, lo que puede limitar la generalización de estos hallazgos.

En cuanto a los síntomas positivos y negativos, los datos disponibles proceden principalmente de estudios con los nuevos AILPs, como el palmitato de paliperidona, el aripiprazol, el lauroxilo y las microesferas de risperidona, y todos los AILPs mostraron un efecto similar en la reducción de estas dimensiones sintomáticas. Aunque esta afirmación puede ser cierta para la dimensión positiva, la evaluación de los síntomas negativos en los ensayos clínicos incluidos se basó en la subescala de síntomas negativos de la PANSS, que no diferencia entre síntomas negativos primarios y secundarios.²¹ Por lo tanto, sigue sin estar claro si las mejoras observadas en estos síntomas centrales con los ALADI están directamente relacionadas con sus acciones sobre los déficits bioquímicos primarios en la esquizofrenia o si están mediadas a través de otros mecanismos.

En lo que respecta al AILP zuclopentixol, cabe señalar que la presencia de trastorno por uso de sustancias comórbido

en la población estudiada puede alterar la homogeneidad de la muestra, explicando potencialmente las diferencias observadas con otros AILPs.

Los resultados obtenidos de los análisis anteriores sugieren que los AILPs más antiguos y menos caros, como el decanoato de haloperidol, presentan una eficacia comparable a la de los AILPs de segunda generación (aripirazol, lauroxilo, palmitato de paliperidona, microesferas de risperidona). Sin embargo, sólo aripirazol lauroxilo (OR 0,2), risperidona microesferas (0,26) y palmitato de paliperidona (0,39) mostraron una odds ratio (OR) significativamente menor de exacerbación psicótica. Si bien las mejorías en la escala de calificación administrada por el clínico se utilizaron comúnmente como medidas de resultado primarias en los ECA incluidos, las recaídas y las exacerbaciones se emplean con más frecuencia en la práctica clínica. Las discrepancias en los criterios utilizados entre los estudios a menudo priorizan el enfoque en las escalas de calificación, lo que puede explicar algunas diferencias observadas entre los cambios medios de la PANSS y otros resultados.

Aunque el objetivo principal de este manuscrito es la eficacia de los antipsicóticos de ILP, nuestro protocolo también abarca datos sobre seguridad y tolerabilidad. Debido a la naturaleza heterogénea de estos estudios (incoherencia entre estudios y

métodos de evaluación), fue necesario realizar un análisis y una discusión por separado de la información relativa a la eficacia.

Se realizó una búsqueda de diversas variables de seguridad, incluidos los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET), los acontecimientos adversos graves emergentes del tratamiento (AAEET), los síntomas extrapiramidales (SEP), el uso de fármacos antiparkinsonianos, el aumento de peso clínicamente significativo, la ideación y los intentos de suicidio, el dolor en el lugar de la inyección, la interrupción por cualquier causa, la interrupción por efectos adversos y la interrupción por falta de eficacia. Sin embargo, dada la escasa bibliografía disponible sobre la mayoría de estas variables, sólo pudimos ofrecer una revisión crítica de la bibliografía para las siguientes variables.

No obstante, podemos discutir algunos de los resultados incluidos en nuestro protocolo, considerando la significativa relevancia del aspecto de seguridad de los antipsicóticos, particularmente dada la prevalencia de alteraciones metabólicas y eventos adversos neurológicos asociados a esta clase de fármacos.

En cuanto a los eventos adversos emergentes del tratamiento y los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (TEAEs, en su siglas inglés), el aripirazol y la risperidona mostraron resultados favorables en comparación

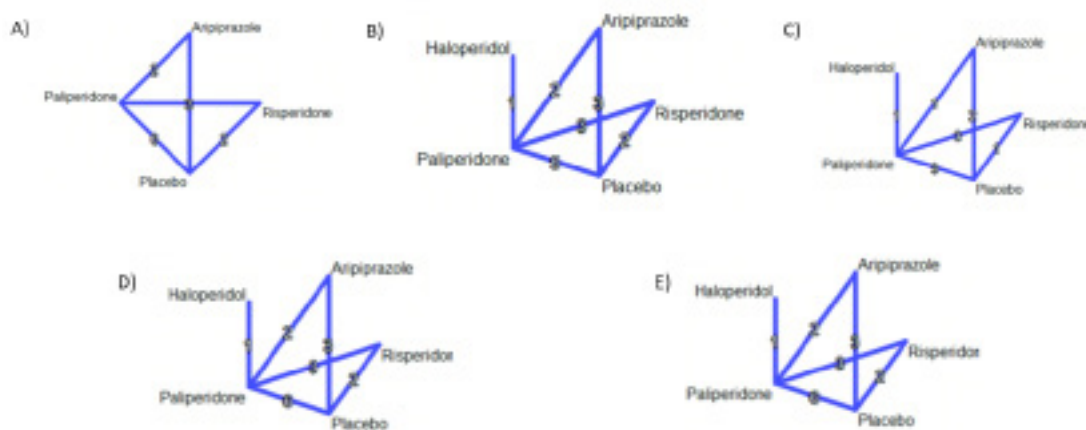


Figura 4. Resultados de seguridad. A) Efectos adversos emergentes del tratamiento, B) Efectos adversos emergentes graves del tratamiento, C) Defunciones, D) Interrupción por cualquier causa, E) Interrupción debida a acontecimientos adversos.

con el placebo, respectivamente. Sin embargo, aripiprazol mostró un efecto no protector frente a los los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (sTEAEs, en inglés).

Sólo un estudio informó de dos muertes, y la mayoría de los estudios informaron de una baja incidencia de mortalidad. Entre los ILPs, la risperidona demostró la tasa de mortalidad más baja en comparación con el placebo.

La tasa de interrupción por todas las causas de los ILPs indicó un efecto protector para todos los tratamientos, excepto para el decanoato de haloperidol. El aripiprazol presentó la mayor tasa de continuación del tratamiento en comparación con el placebo. En cuanto a la interrupción debida a acontecimientos adversos, aripiprazol presentó la tasa más baja de abandono del tratamiento atribuido a acontecimientos adversos. En la Figura 4 se detallan los resultados.

En un metaanálisis realizado por nuestro grupo¹⁴ nos propusimos evaluar los aspectos de seguridad relacionados con el uso de ILP. A pesar de las numerosas variables que intentamos evaluar, las medidas se comunicaron a menudo utilizando métodos diferentes, lo que dificultó la extracción de conclusiones con respecto a estas variables. Sin embargo, las comparaciones indirectas y directas permitieron obtener algunas ideas.

En cuanto a los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía, los ILP (SG) generación tuvieron más probabilidades de asociarse a estos acontecimientos adversos en comparación con el placebo, aunque esto no influyó en la interrupción del tratamiento.

El perfil metabólico de los ILPs sólo se evaluó en un estudio que realizó una evaluación metabólica que incluía medidas de glucosa, HbA1c y perfil lipídico durante un período de 24 meses.²² Este estudio comparó el decanoato de haloperidol y el palmitato de paliperidona, sin que se observaran diferencias en esta comparación. Estos hallazgos son de gran interés, ya que los ILP (SG) se asocian con un aumento de los parámetros metabólicos. Sin embargo, los ILP (SG) se asociaron a un aumento de peso y de índice de masa corporal durante su uso a largo plazo.

Otro estudio que comparó el palmitato de paliperidona a diferentes dosis (50 mg, 100 mg y 150 mg) frente a placebo durante un periodo de tres meses en pacientes con esquizofrenia aguda evaluó los resultados de seguridad. La incidencia global de los efectos adversos emergentes del

tratamiento (EAET) no difirió significativamente entre los grupos. La frecuencia de síntomas extrapiramidales y aumento de la glucosa como acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fue baja. Sin embargo, el aumento de peso clínicamente significativo se observó con mayor frecuencia en el grupo de palmitato de paliperidona (12% para 50 mg, 10% para 100 mg, 4% para 150 mg) en comparación con el grupo placebo (2%).²³

Un estudio que comparó el palmitato de paliperidona (a dosis de 50 mg, 100 mg y 150 mg) y la risperidona ILP (a dosis de 25 mg, 37,5 mg y 50 mg) durante un periodo de 13 semanas, evaluando la seguridad mediante efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET), hallazgos de laboratorio clínico, EPS, hallazgos de electrocardiograma y hallazgos de la exploración física, no encontró diferencias significativas entre los dos grupos, sin nuevos hallazgos en comparación con estudios anteriores.²⁴

Puntos fuertes y limitaciones

Hasta donde sabemos, este metaanálisis en red representa el primer intento de comparar la eficacia de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AILP) de primera y segunda generación y el placebo en el tratamiento de la esquizofrenia. Los metaanálisis anteriores en esta área se han centrado principalmente en el riesgo de mortalidad o en las tasas de interrupción, sin tener en cuenta las pruebas relativas a la eficacia.

En general, nuestro análisis no reveló pruebas de inconsistencia de la red, mientras que el riesgo de sesgo varió de bajo a moderado en los estudios incluidos. La calidad de la evidencia varió de muy baja a alta. Los resultados detallados relativos al riesgo de sesgo y la evaluación GRADE se pueden encontrar en el material suplementario.

A la hora de interpretar nuestros resultados, deben tenerse en cuenta varias limitaciones. No pudimos examinar todas las variables que los estudios previos han identificado como potencialmente influyentes en la eficacia de los ALADI, como las tasas de interrupción, la mortalidad o los acontecimientos adversos. Nuestra atención se centró específicamente en la evaluación de la eficacia basada en las puntuaciones de la PANSS en los ensayos incluidos, buscando la precisión. Sin embargo, hemos identificado otras variables que puede merecer la pena explorar en futuras investigaciones. Por último, cabe señalar que en nuestro análisis no se incluyeron estudios no publicados.

Conclusiones

Las guías de práctica clínica recomiendan una selección individualizada de antipsicóticos basada en los perfiles de efectos secundarios. La distinta farmacocinética de los antipsicóticos orales y de depósito plantea retos en el manejo de los acontecimientos adversos, por lo que es necesaria una cuidadosa consideración antes de la selección del fármaco. En cuanto a las puntuaciones de la PANSS, todos los ALADI demostraron un rendimiento similar en comparación con el placebo.

References

1. Brown A, Lau F. Chapter 2 - A review of the epidemiology of schizophrenia. *Handb Behav Neurosci*. 2016;23:17-30.
2. World Health Organization. Schizophrenia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Collins PY, Patel V, Joestil SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011, 475:7-10.
4. Karadag F, Sengul CB, Enli Y, Karakulah K, Alacam H, Kaptanoglu B et al. Relationship between serum bilirubin levels and metabolic syndrome in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(2):153-62.
5. Kim YK, Choi J, Park SC. A novel bio-psychosocial-behavioral treatment model in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):734.
6. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive deficits in schizophrenia: Understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(1):7-17.
7. Chesney E, Goodwin G, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-60.
8. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevill LMJ, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia-A review of the past decade. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2012;27(1):9-18. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.005
9. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-65.
10. Leucht C, Heres S, Kane J, Kissling W, Davis J, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011; 127(1-3):83-92.
11. Park SC, Choi MY, Choi J, Park E, Tchoe HJ, Suh JK, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16(4):361-75.
12. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2016; 42(6):1438-45.
13. Gentile S. Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):216-30.
14. Saucedo E, Carranza F, Fernanda A, Medrano G, Isceley K, Cervantes G, et al. Preliminary efficacy and tolerability profiles of first versus second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020; 129:222-33.
15. Falotico R, Quatto P. Fleiss' kappa statistic without paradoxes. *Qual Quant*. 2015; 49:463-70.
16. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: Recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009; (438):7-14.
17. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, Maier W, Klingberg S, Heuser I, et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):460-6.
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane; 2019. www.training.cochrane.org/handbook
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
20. Puhan MA, Murad MH, Li T, Singh JA, Kessels AG, Guyatt GH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630:1-10. doi: 10.1136/bmj.g5630
21. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24(5):737-43. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.016
22. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014; 311(19):1978-86.
23. Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):247-56.
24. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011; 35(1):218-26. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.008