



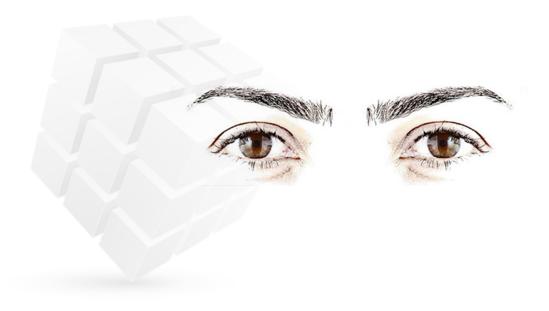
# Tratamientos basados en la evidencia para la

# **ESQUIZOFRENIA**

Pablo Cano Domínguez<sup>1</sup>
Mª Carmen Díaz González<sup>1</sup>
Ángel Luis Mena Jiménez<sup>2</sup>
Antonio Olry de Labry Lima<sup>2,3</sup>
José Fernando Venceslá Martínez<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Servicio Andaluz de Salud.
- <sup>2</sup> Escuela Andaluza de Salud Pública.
- <sup>3</sup> CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

Enero 2018. Boletín Psicoevidencias nº 49. ISSN 2254-4046











# Contenido

Ha demostrado claramente su eficacia	1
Intervenciones farmacológicas	1
Intervenciones psicoterapéuticas	28
Algunos estudios sugieren que es eficaz	37
Intervenciones farmacológicas	37
Intervenciones psicoterapéuticas	80
No ha demostrado su eficacia	103
Estrategia de búsqueda	110







# Ha demostrado claramente su eficacia

Intervenciones farmacológicas

# Eficacia y seguridad de los antipsicóticos en la esquizofrenia de inicio precoz

**Objetivo**: evaluar la base de datos de ensayos aleatorizados y controlados (ECA) de antipsicóticos (AP) en la esquizofrenia de inicio temprano (EOS). Revisión sistemática y metanálisis de todos los estudios aleatorizados, placebo y controlados activos de APs en la juventud con EOS. Se encontraron 16 ECA (n = 1.623). 8 ECAs compararon placebo, evaluando haloperidol (N = 2, n = 67), loxapina (N = 1, n = 51), aripiprazol (N = 1, n = 301), paliperidona (N = 1, n = 199), quetiapina (N = 1, n = 220), risperidona (N = 1, n = 160), olanzapina (N = 1, n = 107) y ziprasidona (N = 1, n = 269) = 279) usó risperidona en dosis bajas (0.15-0.6 mg / día) como un comparador de pseudo-placebo. 7 ECAs que incluyeron solamente 275 niños y adolescentes compararon directamente APs (uno que implicaba también un brazo placebo), es decir, thiothixene frente a tioridazina (N = 1, N = 21), haloperidol frente a olanzapina frente a risperidona (N = 1, N = 100), La molindona frente a la olanzapina frente a la risperidona (N = 1, N = 100), el haloperidol frente a la clozapina (N = 1, N = 100).

Mientras que los 2 ensayos AP típicos de poca potencia no se separaron significativamente del placebo, todos excepto los dos ensayos AP atípicos mostraron superioridad en el resultado de puntaje general de psicopatología general para todas las dosis estudiadas. En un ensayo de dosis basado en peso de paliperidona, sólo la dosis media se separó del placebo, aunque todas las dosis terapéuticas se separaron individualmente del placebo. En un estudio de dosis flexible, la ziprasidona no se separó del placebo, aunque sí se produjo separación cuando se observaron sólo sitios en los Estados Unidos. Los números necesarios para tratar (NNT) para la respuesta osciló entre 4-10 para el aripiprazol, olanzapina, quetiapina, paliperidona y risperidona. En los 7 ensayos controlados con actividad activa, las únicas diferencias de grupo significativas fueron a favor de la clozapina en comparación con el haloperidol y en comparación con la olanzapina. Las tasas de respuesta fueron menores en adolescentes en comparación con los adultos, pero los jóvenes fueron más sensibles a los efectos secundarios de AP, es decir, sedación, EPS (excepto acatisia), disquinesia de retirada, anormalidades de prolactina, aumento de peso y anormalidades metabólicas. Por el contrario, la diabetes y la discinesia tardía fueron menos frecuentes en muestras pediátricas, al menos durante los períodos de estudio relativamente cortos y en dosis más bajas que las usadas en adultos.

**Conclusión**: los datos de los ECA apoyan una superioridad estadísticamente significativa de todos los AP estudiados en comparación con el placebo en EOS, excepto para la ziprasidona. Excepto la eficacia superior de la clozapina, las diferencias de eficacia entre AP individuales eran pequeñas, al igual que en los adultos, pero las tasas de respuesta son más bajas que en los adultos. Por el contrario, los efectos secundarios agudos fueron mayores en la juventud que en los adultos, pero difirieron significativamente entre APs, que era similar a los estudios en adultos tratados crónicamente.

**Referencia**: Correli C. Efficacy and safety of antipsychotics in early-onset schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophrenia Research. 2012;136(Suppl 1): S1-S375.









# Eficacia del aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia: ¿qué dosis se requiere?

El problema de la elección de la dosis antipsicótica es un problema clave en la práctica clínica. Determina la eficacia y la seguridad del tratamiento. El aripiprazol se recomienda en dosis de entre 10 y 15 mg / día en el tratamiento de la esquizofrenia, con un rango de dosis considerado eficaz, entre 10 y 30 mg / día. Este amplio rango terapéutico nos indujo a investigar la existencia de una posible relación dosis-efecto para el aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia.

**Método**: se realizó una revisión de la literatura PubMed y base de datos EMBASE, con las palabras clave: aripiprazol, esquizofrenia. La limitamos a estudios publicados en inglés y francés, con el objetivo principal de evaluar la eficacia del aripiprazol en pacientes con esquizofrenia. Se seleccionaron sólo ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados contra placebo o contra un comparador activo. Los estudios en los que se estudió aripiprazol añadido a otro antipsicótico no fueron retenidos.

Resultados: se seleccionaron veintidós estudios aleatorizados, doble ciego y controlados. Tres estudios evaluaron la eficacia del aripiprazol en los síntomas de agitación en pacientes con esquizofrenia y para los que una dosis de aripiprazol entre 1 y 15 mg mostró una eficacia significativa en comparación con el placebo. Siete ensayos clínicos se centraron en el efecto del aripiprazol a corto plazo (menos de 12 semanas). Para el criterio de valoración primario (puntuaciones PANSS), el aripiprazol fue superior al placebo o equivalente a los comparadores activos (risperidona, olanzapina o haloperidol). Estos estudios a corto plazo revelaron una gama de dosis efectivas de 10 mg / día a 20 mg / día. Cinco estudios, que duraron entre 16 y 52 semanas, siendo un criterio de valoración primario el tiempo de interrupción por cualquier causa de dos estudios, el tiempo antes de la recaída en un estudio y la mejora en las puntuaciones de PANSS para los otros dos estudios. En estos diferentes puntos finales, el aripiprazol fue efectivo a dosis promedio entre 15 y 28,1 mg / día. La seguridad del aripiprazol fue particularmente favorable en estos ensayos. Por último, se enumeran siete análisis post-hoc. En apoyo de estos análisis a largo plazo en diferentes criterios de valoración, el aripiprazol mostró una eficacia significativa a dosis más altas (20 y 30 mg / día) que los utilizados en el tratamiento de agitación.

Conclusiones: no se diseñó ningún estudio para comparar las dosis de aripiprazol en la esquizofrenia. Sin embargo, se observó eficacia en los componentes de agitación y hostilidad para dosis de 10 mg / día, o menores; mientras que el efecto antipsicótico en fase aguda o de mantenimiento parecía óptimo para dosis comprendidas entre 10 y 25 mg / día. Sólo un estudio mantuvo una dosis efectiva mínima de 10 mg / día en las puntuaciones PANSS. Esta revisión de la literatura revela una dosis efectiva entre 10 y 25 mg / día para el aripiprazol en la esquizofrenia. Menos de 10 mg / día no mostró eficacia significativa sobre los síntomas de la esquizofrenia, aparte de un efecto específico a corto plazo sobre la agitación, a dosis muy bajas (comenzando en 1 mg). La optimización del tratamiento, a dosis superiores a 25 mg / día, no puede ser objeto de recomendaciones basadas en la evidencia.

**Referencia**: Charpeaud T, Samalin L, Llorca PM. Efficacy of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: what dose is required? Encephale. 2014;40(1):62-73. doi: 10.1016/j.encep.2013.12.002.









# ¿La vareniclina empeora los síntomas psiquiátricos?

**Objetivo**: revisar los casos publicados y los estudios prospectivos que describen el uso de la vareniclina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

**Fuente de los datos**: en julio de 2011 se realizaron búsquedas en PubMed, PsychINFO y la base de datos Cochrane utilizando las palabras clave esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis, síntomas positivos síntomas negativos, agresión, hostilidad, ideación suicida y vareniclina para identificar informes publicados en enero de 2006 y julio de 2011 en inglés.

**Estudio selección**: cinco casos clínicos, 1 serie de casos, 1 estudio retrospectivo, 10 estudios prospectivos (17 publicaciones) y se identificó 1 resumen de congreso que describe el uso de vareniclina en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se excluyeron artículos de revisión y artículos que describieran hallazgos distintos del uso de vareniclina en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. En el análisis final se incluyeron trece informes.

**Extracción de datos**: se recogió información de la población de pacientes de cada estudio, su edad, diagnóstico, tratamiento medicamentoso, historia de uso del tabaco, efectos adversos y resultado de los informes publicados.

**Resultados**: de los 260 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que recibieron vareniclina en estos informes publicados, 13 pacientes (5%) experimentaron el inicio o empeoramiento de cualquier síntoma psiquiátrico, aunque 3 de los 13 pacientes experimentaron un efecto negativo muy breve después de 1 dosis. Ningún paciente presentó ideación suicida o conducta suicida.

**Conclusiones**: los informes publicados sugieren que, en la mayoría de los pacientes estables y estrechamente controlados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el tratamiento con vareniclina no está asociado con el empeoramiento de los síntomas psiquiátricos. Los estudios prospectivos actuales están evaluando la eficacia y evaluando aún más la seguridad en esta población.

**Referencia**: Cerimele JM, Durango A. Does varenicline worsen psychiatric symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder? A review of published studies. J Clin Psychiatry. 2012; 73(8):e1039-47. doi: 10.4088/JCP.11r07410.

# Quetiapina versus otros antipsicóticos atípicos

En muchos países, los fármacos antipsicóticos de segunda generación ("atípicos") se han convertido en el tratamiento farmacológico de primera línea para las personas con esquizofrenia, no está claro como difieren el efecto de diferentes antipsicóticos de segunda generación.

**Objetivos**: evaluar los efectos de la quetiapina en comparación con otros fármacos antipsicóticos de segunda generación (atípicos) en el tratamiento de personas con esquizofrenia y psicosis similares a la esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda**: se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (mayo de 2010), se examinaron las referencias de todos los estudios identificados y se contactó a las compañías farmacéuticas relevantes, agencias de aprobación de medicamentos y









autores de ensayos para obtener información adicional. Criterios de selección: se incluyeron todos los ECA comparando la quetiapina oral con otras formas orales de medicación antipsicótica atípica en personas con esquizofrenia o psicosis similares a la esquizofrenia.

**Recopilación de datos y análisis**: se extrajeron los datos de forma independiente. Para los datos dicotómicos, se calcularon los coeficientes de riesgo (RR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC) en una intención de tratar basado en un modelo de efectos aleatorios. Calculamos el número necesario para tratar un resultado beneficioso adicional (NNTB) cuando sea apropiado.

Resultados principales: los datos de eficacia tendieron a favorecer los fármacos control sobre la puntuación total de quetiapina (Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) frente a olanzapina: 11 ECAs, n = 1486, puntaje medio de quetiapina 3,67 más alto, CI 1,95 a 5,39, de baja calidad vs risperidona: 13 ECAs, n = 2155, puntaje de quetiapina medio 1,74 más alto, CI 0,19 a 3,29, calidad moderada vs paliperidona 1 ECA, n = 319, puntaje promedio de quetiapina 6,30 más alto, IC 2,77 a 9,83, calidad moderada), pero el significado clínico de estos datos no está claro. No se observaron diferencias claras en el estado mental cuando se comparó la quetiapina con clozapina, aripiprazol o ziprasidona. En comparación con la olanzapina, la quetiapina produjo un número ligeramente menor de trastornos del movimiento (7 ECAs, n = 1127, uso RR de medicación antiparkinsoniana 0,51, IC 0,32 a 0,81, calidad moderada) y menor ganancia de peso (8 ECAs, n = 1667, RR 0,68, IC 0,51 A 0,92, calidad moderada) y elevación de la glucosa, pero aumento de la prolongación del QTc (3 ECA, n = 643, MD 4,81, IC 0,34 a 9,28). En comparación con la risperidona, la quetiapina indujo un ligero menor número de trastornos del movimiento (8 ECAs, n = 2163, uso RR de medicación antiparkinsoniana 0,5, IC 0,36 a 0,69, calidad moderada), menos aumento de prolactina (7 ECAs, n = 1733, MD -35,25, CI -43,59 a -26,91) y algunos efectos adversos relacionados, pero mayor aumento del colesterol (6 ECA, n = 1473, MD 8,57, IC 4,85 a 12,29). En base a datos limitados, en comparación con la paliperidona, la quetiapina indujo menos efectos secundarios parkinsonianos (1 ECA, n = 319, uso RR de medicación antiparkinsoniana 0,64, IC 0,45 a 0,91, calidad moderada) y menor aumento de prolactina (1 ECA n = 319, MD -49,30, IC -57,80 a -40,80) y aumento de peso (1 RCT, n = 319, RR aumento de peso de 7% o más del peso corporal total 2,52, Cl 0,5 a 12,78, calidad moderada). En comparación con la ziprasidona, la quetiapina indujo un ligero menor número de efectos adversos extrapiramidales (1 ECA, n = 522, uso de antiparkinsoniano 0,43, IC 0,2 a 0,93, calidad moderada) y menor aumento de la prolactina. Por otro lado, la quetiapina fue más sedante y condujo a un mayor aumento de peso (2 ECAs, n = 754, RR 2,22, CI 1,35 a 3,63, calidad moderada) y el aumento del colesterol en comparación con ziprasidona.

Conclusiones: los ensayos sugieren que la mayoría de las personas que empiezan a tomar quetiapina dejan de tomarlo dentro de unas semanas (alrededor del 60%). No existen comparaciones con amisulprida, sertindol y zotepina. Aunque los datos de eficacia favorecen la olanzapina y la risperidona en comparación con la quetiapina, el significado clínico de estos datos sigue siendo poco claro. Quetiapina puede producir menos efectos parkinsonianos que paliperidona, aripiprazol, ziprasidona, risperidona y olanzapina. Quetiapina parece tener un perfil de aumento de peso similar a la risperidona, así como clozapina y aripiprazol (aunque los datos son muy limitados para los dos últimos comparadores). Quetiapina puede producir mayor aumento de peso que la ziprasidona y menos aumento de peso que la olanzapina y paliperidona. La mayoría de los datos que se han informado dentro de comparaciones existentes son de valor muy limitado debido a suposiciones y sesgos dentro









de ellos. Hay un gran campo para investigar más a fondo los efectos de este fármaco ampliamente utilizado.

**Referencia**: Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 18;(11):CD006625. doi: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.

# Haloperidol versus placebo

Haloperidol se desarrolló a finales de 1950 para su uso en el campo de la anestesia. Posteriormente, la investigación demostró efectos sobre las alucinaciones, los delirios, la agresividad, la impulsividad y los estados de excitación y condujo a la introducción del haloperidol como antipsicótico.

**Objetivos**: evaluar los efectos clínicos del haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves similares en comparación con el placebo.

Métodos de búsqueda: inicialmente, se realizaron búsquedas electrónicas en las bases de datos de Biological Abstracts (1985-1998), CINAHL (1982-1998), la Biblioteca Cochrane (1998, Número 4), el Registro del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (diciembre 1998), EMBASE (1980-1998), MEDLINE (1966-1998), PsycLIT (1974-1998) y SCISEARCH. También revisamos las referencias de todos los estudios identificados para futuras citas de prueba y contactamos a los autores de ensayos y compañías farmacéuticas para obtener más información y material de archivo. Para la actualización de 2012, el 15 de mayo de 2012, buscamos el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia: Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios relevantes que compararon el uso de haloperidol (cualquier dosis oral) con placebo para aquellos pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas graves, no afectivas similares (sin embargo, diagnosticadas). Los resultados de interés fueron la muerte, la pérdida de seguimiento, la respuesta clínica y social, la recaída y la gravedad de los efectos adversos.

Recopilación y análisis de datos: se evaluaron los datos de forma independiente y se extrajeron, se volvieron a inspeccionar y se evaluó la calidad de los datos. Se analizaron los datos dicotómicos utilizando la razón de riesgo (RR) y se calcularon sus intervalos de confianza del 95% (IC). Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (MD). Se excluyeron los datos continuos si la pérdida de seguimiento fue superior al 50% y se inspeccionaron los datos de heterogeneidad. Se utilizó un modelo de efectos fijos para todos los análisis. Para la actualización de 2012, evaluamos el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y utilizamos el enfoque GRADE para crear una tabla de "Resumen de hallazgos".

Resultados principales: veinticinco ensayos que aleatorizaron 4.651 personas fueron incluidos en esta revisión. Elegimos siete resultados principales de interés para la tabla de "Resumen de hallazgos". El número de personas que recibieron haloperidol mejoró en las primeras seis semanas de tratamiento fue mayor que los que recibieron placebo (4 ECA n = 472, RR 0,67 IC 0,56 a 0,80, evidencia de calidad moderada). Otros ocho ensayos también encontraron una diferencia que favorecía el haloperidol a través del período de seis semanas a seis meses (8 ECA n = 307 RR 0,67 IC 0,58 a 0,78, evidencia de calidad moderada). Los datos de recaída de dos ensayos favorecieron el haloperidol a <52 semanas,









pero la evidencia fue de muy baja calidad (2 ECA n = 70, RR 0,69 IC 0,55 a 0,86). La evidencia de calidad moderada mostró que alrededor de la mitad de los que ingresaron a los estudios no completaron los ensayos (seis semanas a seis meses), aunque hasta seis semanas 16 estudios encontraron una diferencia que favoreció marginalmente el haloperidol (n = 1812, RR 0,87 CI 0,80 A 0,95). Sin embargo, los datos de efectos adversos apoyan la impresión clínica de que el haloperidol es una causa potente de trastornos del movimiento, al menos a corto plazo. La evidencia de calidad moderada indica que el haloperidol causó parkinsonismo (5 ECA n = 485, RR 5,48 CI 2,68 a 11,22), acatisia (6 ECA n = 695, RR 3,66 CI 2,24 a 5,97 y distonía aguda (5 ECA n = 471, RR 11,49 CI 3,23 a 10,85). No se informaron datos sobre la muerte y la satisfacción de los pacientes.

Conclusión de los autores: haloperidol es un potente fármaco antipsicótico, pero tiene una alta propensión a causar efectos adversos. Si no existe una opción de tratamiento, se justifica el uso de haloperidol para contrarrestar las consecuencias dañinas y potencialmente peligrosas de la esquizofrenia no tratada. La esquizofrenia y los clínicos tal vez deseen prescribir un antipsicótico alternativo con menos probabilidad de efectos adversos como el parkinsonismo, la acatisia y las distonías agudas. El haloperidol debería ser menos favorecido como fármaco de control para los ensayos aleatorios de nuevos antipsicóticos.

**Referencia**: Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 15;(11):CD003082. doi: 10.1002/14651858.CD003082.pub3.

# Clorpromazina versus placebo

La clorpromazina, formulada en la década de 1950, sigue siendo un tratamiento de referencia para las personas con esquizofrenia.

**Objetivos**: revisar los efectos de la clorpromazina en comparación con el placebo para el tratamiento de la esquizofrenia.

**Método de búsqueda**: en el grupo de la esquizofrenia de registro de ensayos de la Cochrane. Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon clorpromazina con placebo para personas con esquizofrenia y enfermedad mental grave / crónica no afectiva independientemente del modo de diagnóstico. Los resultados primarios de interés fueron la muerte, los comportamientos violentos, la mejoría general, la recaída y la satisfacción con el cuidado. Recopilación y análisis de datos: Examinamos de forma independiente las citas y los resúmenes, Se analizaron los datos dicotómicos utilizando la razón de riesgo (RR) y se estimó el intervalo de confianza del 95% (IC) alrededor de este. Se excluyeron los datos continuos si más del 50% de los participantes se perdieron en el seguimiento. Cuando se incluyeron datos continuos, analizamos estos datos utilizando la diferencia de medias (DM) con un intervalo de confianza del 95%. Utilizamos un modelo de efectos fijos.

**Principales resultados**: inspeccionamos más de 1.100 registros electrónicos. La revisión incluye actualmente 315 estudios excluidos y 55 estudios incluidos. La calidad de la evidencia es muy baja. Se encontró que la clorpromazina redujo el número de participantes que experimentaron una recaída en comparación con placebo durante seis meses a dos años de seguimiento (n = 512, 3 ECA, RR 0,65 IC









0,47 a 0,90), pero los datos fueron heterogéneos. No se encontraron diferencias en las tasas de recaída en el corto, mediano o largo plazo en dos años, aunque los datos también fueron heterogéneos. Encontramos que la clorpromazina proporcionó una mejora global en los síntomas de una persona y el funcionamiento (n = 1164, 14 ECA, RR 0,71 IC 0,58 a 0,86). Menos personas asignadas a la clorpromazina dejaron los ensayos tempranos (n = 1831, 27 ECA, RR 0,64 Cl 0,53 a 0,78) en comparación con el placebo. Hay muchos efectos adversos. La clorpromazina es claramente sedante (n = 1627, 23 ECAs, RR 2,79 IC 2,25 a 3,45), aumenta las posibilidades de una persona de experimentar trastornos del movimiento agudo (n = 942, 5 ECA, RR 3,47 IC 1,50 a 8,03) y parkinsonismo (n = 1468, 15 ECA, RR 2,11 IC 1,59 a 2,80). La acatisia no ocurrió con más frecuencia en el grupo con clorpromazina que en el placebo. La clorpromazina claramente provoca una disminución de la presión arterial con mareos acompañantes (n = 1488, 18 ECA, RR 2,38 Cl 1,74 a 3,25) y un considerable aumento de peso (n = 165, 5 ECA, RR 4,92 2,32 a 10,43).

Conclusiones de los autores: los resultados de esta revisión confirman mucho de lo que los clínicos y receptores de la atención ya conocen, pero apuntan a proporcionar la cuantificación para apoyar la impresión clínica. La posición global de la clorpromazina como tratamiento de referencia para las psicosis no está amenazada por los resultados de esta revisión. La clorpromazina, en uso común durante medio siglo, es un tratamiento bien establecido, pero imperfecto. El uso juicioso de esta mejor evidencia disponible debería conducir a una mejor toma de decisiones basada en la evidencia por parte de los clínicos, cuidadores y pacientes.

**Referencia**: Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD000284.

#### Decanoato (depot) y enantato de flufenazina

**Antecedentes**: las inyecciones intramusculares (preparaciones depot) ofrecen la ventaja sobre la medicación oral para la esquizofrenia de reducir el mal cumplimiento. Los beneficios conseguidos por las preparaciones de larga duración, sin embargo, pueden ser compensados una mayor incidencia de efectos secundarios.

**Objetivos**: evaluar los efectos de decanoato y enantato de flufenazina contra los antipsicóticos orales y otras preparaciones neurolépticas depot para individuos con esquizofrenia en términos de resultados clínicos, sociales y económicos.

**Métodos de búsqueda**: buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane (febrero de 2011 y 16 de octubre de 2013), el cual se basa en búsquedas regulares de CINAHL, BIOSIS, AMED, EMBASE, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de ensayos clínicos.

**Criterios de selección**: consideramos todos los ensayos controlados aleatorizados (RCTs) centrados en personas con esquizofrenia que comparasen decanoato o enantato de flufenazina con placebo o antipsicóticos orales u otras preparaciones depot.

Recogida de datos y análisis: de manera fiable seleccionamos, evaluamos la calidad y extrajimos los datos de los estudios incluidos. Para los datos dicotómicos calculamos la "risk ratio" (RR) con un 95%









de intervalo de confianza (CI). El análisis fue por intención de tratar. Usamos la diferencia media (MD) para los datos continuos normales. Excluimos los datos continuos si la pérdida en el seguimiento fue superior al 50%. Se llevaron a cabo pruebas de heterogeneidad y para sesgos de publicación. Usamos un modelo de efectos fijos para todos los análisis menos cuando hubo mucha heterogeneidad. Para esta actualización evaluamos el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y usamos GRADE para crear una tabla de resumen de hallazgos.

Resultados principales: esta revisión incluye ahora 73 estudios aleatorizados, con 4870 participantes. En general la calidad de la evidencia es baja a muy baja. Comparado con placebo, el uso de decanoato de flufenazina no produce diferencias significativas en muertes, ni reduce las recaídas entre los seis meses y el año, pero un estudio a mayor plazo encontró que las recaídas se reducían significativamente en el brazo de flufenazina (n= 54, 1 RCT, RR 0.35, CI 0.19 a 0.64, evidencia de muy baja calidad). Un número muy similar de personas abandonaron precozmente los estudios de medio plazo (seis meses a un año) en los grupos de decanoato de flufenazina (24%) y placebo (19%), sin embargo, un estudio de dos años favoreció significativamente a decanoato de flufenazina (n= 54, 1 RCT, RR 0.47, CI 0.23 a 0.96, evidencia de muy baja calidad). No se encontraron evidencias significativas en estado mental medidas con la BPRS o en efectos adversos extrapiramidales, aunque cada uno de estos resultados solo fueron informados en un pequeño estudio. Ningún estudio que comparaba decanoato de flufenazina con placebo informó de cambios significativos en estado global o ingresos hospitalarios. Decanoato de flufenazina no redujo las recaídas más que los neurolépticos orales en el medio plazo (n= 419, 6 RCTs, RR 1.46 Cl 0.75 a 2.83, evidencia de muy baja calidad). Un pequeño estudio no encontró diferencias significativas en estado global. No se encontraron diferencias significativas en el número de participantes que abandonaban precozmente el estudio entre decanoato de flufenazina (17%) y los neurolépticos orales (18%) y tampoco en el estado mental medida con el BPRS. Los efectos adversos extrapiramidales fueron significativamente menores para las personas que recibieron decanoato de flufenazina en comparación con los neurolépticos orales (n= 259, 3 RCTs, RR 0.47 CI 0.24 a 0.91, evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio que comparase decanoato de flufenazina con neurolépticos orales informó de muertes o ingresos hospitalarios. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de recaídas a medio plazo entre decanoato de flufenazina y enantato de flufenazina (n= 49, 1 RCT, RR 2.43, CI 0.71 a 8.32, evidencia de muy baja calidad), los estudios a muy corto y corto plazo fueron también ambiguos. Un pequeño estudio informó del número de participantes que abandonaron precozmente (29% contra 12%) y del estado mental medido con BPRS y no encontró diferencias significativas para ninguno de estos resultados. No se encontraron diferencias significativas en efectos adversos extrapiramidales entre decanoato de flufenazina y enantato de flufenazina. Ningún estudio que comparaba decanoato de flufenazina con enantato de flufenazina informó de muertes, cambios clínicamente significativos en el estado global o ingresos hospitalarios.

**Conclusiones de los autores**: hay más datos para decanoato de flufenazina que para el enantato. Ambas son preparaciones antipsicóticas efectivas. El decanoato de flufenazina produjo menos efectos de trastornos del movimiento que otros antipsicóticos orales pero los datos fueron de poca calidad y, sobre todo, los datos de efectos adversos fueron ambiguos. En el contexto experimental existe una









pequeña ventaja de estos depots sobre la medicación oral en términos de cumplimiento, pero esto es poco probable que sea aplicable a la práctica cotidiana.

**Referencia**: Maayan N, Quraishi SN, David A, Jayaswal A, Eisenbruch M, Rathbone J, et al. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2):CD000307. doi: 10.1002/14651858.CD000307.pub2.

# Comparativa de coste-efectividad de 11 antipsicóticos orales para prevención de recaídas

Este estudio hace un modelo de coste-efectividad de 11 antipsicóticos orales para prevención de recaídas entre pacientes con esquizofrenia en remisión en Singapur. Un metanálisis en red determinó la eficacia relativa y la tolerabilidad de 11 antipsicóticos orales (amisulpride, aripiprazol, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, trifluoperazina y ziprasidona). El cálculo clínico fue aplicado en un modelo Markov para estimar los costes a lo largo de la vida y los años de vida ajustados por calidad ganados. Los datos de calidad de vida se obtuvieron de la literatura publicada. Los datos de utilización de recursos y costes se obtuvieron de bases de datos de los hospitales locales. El coste directo anual de los servicios de salud para un paciente que experimenta una recaída fue tres veces mayor que la de un paciente que no recae de esquizofrenia. El tratamiento farmacológico más favorable para la prevención de la recaída fue olanzapina con una probabilidad anual de recaída de 0.24 (0.13-0.38) con placebo como referencia de 0.75 (0.73-0.78). Olanzapina resultó ser el tratamiento dominante, con los años de vida ajustados por calidad ganados más altos y los costes a lo largo de la vida más bajos. Ziprasidona, aripiprazol y paliperidona tuvieron mayores costes a lo largo dela vida comparados con el no tratamiento. La probabilidad y el coste de recaída fueron responsables claves en la costo-efectividad en el análisis de sensibilidad. Los datos pueden ayudar a los prescriptores a la hora de elegir el tratamiento apropiado y a los financiadores a dirigir los recursos hacia el manejo clínico de este importante trastorno psiquiátrico.

**Referencia**: Lin L, Zhao YJ, Zhou HJ, Khoo AL, Teng M, Soh LB, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(2):84-92. doi: 10.1097/YIC.000000000000111.

# Revisión sistemática de inyectables de larga duración contra antipsicóticos atípicos orales sobre la hospitalización

**Objetivo**: evaluar el impacto de los inyectables de larga duración (LAIs) contra los antipsicóticos orales (OAs) sobre la hospitalización entre pacientes con esquizofrenia mediante la realización de una revisión sistemática de la literatura de estudios con diferentes diseños y llevando a cabo un metanálisis.

**Métodos**: usando la base de datos PubMed y registros de los principales congresos psiquiátricos se realizó una revisión sistemática de literatura que incluyó entre enero de 2000 y julio de 2013 para









identificar estudios en inglés que evaluaran pacientes de esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos. Se seleccionaron estudios que informaran de las tasas de hospitalización como porcentaje o como número de hospitalizaciones por persona y año. El metanálisis primario evaluó la disminución de las tasas de hospitalizaciones antes y después del inicio del tratamiento para periodos de tiempo parejos. El metanálisis secundario evaluó la tasa absoluta de hospitalización durante el seguimiento. La estimación del efecto del tratamiento combinado fue calculada usando modelos de efectos aleatorios. Para hacer recuento de las diferencias en los pacientes y de las características entre los estudios se usó un análisis de meta-regresión. Análisis más detallados exploraron la heterogeneidad a lo largo de los diseños de los estudios.

Resultados: se identificaron cincuenta y ocho estudios evaluaron 25 brazos (LAIs: 13 brazos, 4516 pacientes; OAs: 12 brazos, 23516 pacientes) en el metanálisis primario y 78 brazos (LAIs: 12 brazos, 4481 pacientes; OAs: 66 brazos, 96230 pacientes) en el metanálisis secundario. La reducción en las tasas de hospitalización para los LAIs fue de 20.7 puntos porcentuales mayor que la de los OAs (estimación de efectos aleatorios: LAIs= 56.2% contra OAs=35.5%, P= 0.023). Controlada por características de los pacientes y de los estudios, la tasa de reducción en las tasas de hospitalización fue para los LAIs de 26.4 puntos porcentuales mayor que para los OAs (95% CI: 3.3-49.5, P= 0.027). Como para el metanálisis secundario, no se observó diferencia significativa entre los LAIs y los OAs (estimación de efectos aleatorios: -8.6, 95% CI: -18.1-1.0, P= 0.077). Los análisis detallados sobre tipos de estudios arrojaron resultados consistentes. Las limitaciones de este análisis incluyen el largo periodo de observación, el cual puede no reflejar los modelos de tratamiento actuales; el uso de hospitalización por cualquier causa, que puede no estar relacionado solo con esquizofrenia; y el hecho de que la mayoría de los estudios en la cohorte de los LAIs evaluaban risperidona.

**Conclusión:** los resultados primarios de este metanálisis, incluyendo estudios con diseños intervencionistas y no y usando metra-regresiones, sugieren que los LAIs están asociados con reducciones mayores en las tasas de hospitalización para pacientes de esquizofrenia en comparación con los OAs.

**Referencia**: Lafeuille MH, Dean J, Carter V, Duh MS, Fastenau J, Dirani R, et al. Systematic review of long-acting injectable versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2014;30(8):1643-55. doi: 10.1185/03007995.2014.915211.

# Aripiprazol contra otros antipsicóticos atípicos

**Antecedentes**: en la mayoría de los países industrializados occidentales, los antipsicóticos de segunda generación (atípicos) son recomendados como tratamiento de primera línea para personas con esquizofrenia. En esta revisión, específicamente examinamos como la eficacia y la tolerabilidad de este agente, aripiprazol, se diferencia de aquella de cualquier otro antipsicótico de segunda generación comparable.

**Objetivos**: revisar los efectos del aripiprazol comparados con otros antipsicóticos atípicos para las personas con esquizofrenia y psicosis relacionadas.









**Métodos de búsqueda**: buscamos en el Cochrane Schizophrenia Group Trials Register (noviembre, 2012), inspeccionamos referencias de todos los estudios sobre ensayos extras y contactamos con compañías farmacéuticas importantes, agencias para la aprobación de fármacos y autores de ensayos para información adicional.

**Criterios de selección**: incluimos todos los ensayos clínicos aleatorizados que comparasen aripiprazol (oral) con formas oral y parenteral de amisulpride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona o zotepina para personas con esquizofrenia o psicosis relacionadas.

Recogida de datos y análisis: obtuvimos los datos independientemente. Para los datos dicotómicos calculamos las "risk ratios" (RR) y su intervalo de confianza (CI) del 95% sobre una base de "intención de tratar" basado en un modelo de efectos aleatorios. Donde fue posible, calculamos riesgos comparativos ilustrativos para los resultados primarios. Para los datos continuos, calculamos la diferencia de medias (MD), de nuevo basada en el modelo de efectos aleatorios. Evaluamos el riesgo de sesgo de cada estudio incluido y usamos GRADE para calificar la calidad de la evidencia.

**Resultados principales**: finalmente incluimos 174 ensayos que involucran a 17.244 participantes. Aripiprazol fue comparado con clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y olanzapina. El número total de participantes que abandonaron los estudios precozmente fue del 30% al 40%, limitando la validez (sin diferencias entre grupos).

Cuando se comparó con **clozapina**, no hubo diferencias significativas para el estado global (sin respuesta clínicamente significativa, n=2132, 29 RCTs, evidencia de baja calidad); estado mental (BPRS, n=426, 5 RCTs, evidencia de muy baja calidad); o abandono precoz del estudio por cualquier razón (n=240, 3 RCTs, evidencia de muy baja calidad). La puntuación de calidad de vida usando la escala WHO-QOL-100, demostró diferencias significativas a favor de aripiprazol (n=132, 2 RCTs, RR 2.59 Cl 1.43 a 3.74, evidencia de muy baja calidad). Para síntomas extrapiramidales generales (EPS) no hubo diferencias entre grupos (n=520, 8 RCTs, evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó sobre funcionamiento general o uso de servicios.

Cuando se comparó con **quetiapina**, no hubo diferencias significativas para estado global (n=991, 12 RCTs, evidencia de baja calidad); estado mental (PANSS síntomas positivos, n=583, 7 RCTs, evidencia de muy baja calidad); abandono precoz del estudio por cualquier razón (n=168, 2 RCTs, evidencia de muy baja calidad); o síntomas generales EPS (n=348, 4 RCTs, evidencia de muy baja calidad). Los resultados fueron significativamente favorables a aripiprazol para calidad de vida (puntuación total WHO-QOL-100, n=100, 1 RCT, MD 2.60 Cl 1.31 a 3.89, evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó de funcionamiento general o uso de servicios.

Cuando se comparó con **risperidona**, no hubo diferencias significativas para estado global (n=6381, 80 RCTs, evidencia de baja calidad); o abandono precoz del estudio por cualquier razón (n=1239, 12 RCTs, evidencia de muy baja calidad). Los datos fueron significativamente favorables a aripiprazol en cuanto a mejora del estado mental usando la BPRS (n=570, 5 RCTs, MD 1.33 CI 2.24 a 0.42, evidencia de muy baja calidad); con más efectos adversos vistos en los participantes que recibieron risperidona del tipo síntomas EPS (n=2605, 31 RCTs, RR 0.39 CI 0.31 a 0.50, evidencia de baja calidad). Ningún estudio informó sobre funcionamiento general, calidad de vida o uso de servicios.









Cuando se comparó con **ziprasidona**, no hubo diferencias significativas para estado global (n=442, 6 RCTs, evidencia de muy baja calidad); estado mental usando la BPRS (n=247, 1 RCT, evidencia de muy baja calidad); o abandono precoz del estudio por cualquier motivo (n=316, 2 RCTs, evidencia de muy baja calidad). La ganancia de peso fue significativamente superior en aquellos que recibieron aripiprazol (n=232, 3 RCTs, RR 4.01 CI 1.10 a 14.60, evidencia de muy baja calidad). Ningún estudio informó de funcionamiento general calidad de vida o uso de servicios.

Cuando se comparó con **olanzapina**, no hubo diferencias significativas para estado global (n=1739, 11 RCTs, evidencia de muy baja calidad); estado mental usando la BPRS (n=1500, 11 RCTs, evidencia de muy baja calidad); o calidad de vida usando la escala GQOLI-74 (n=68, 1 RCT, evidencia de muy baja calidad). Las personas que recibieron aripiprazol abandonaron el estudio por cualquier razón en un número significativamente mayor (n=2331, 9 RCTs, RR 1.15 CI 1.05 a 1.25, evidencia de muy baja calidad) y significativamente más personas que recibieron olanzapina ganaron peso (n=1538, 9 RCTs, RR 0.25 CI 0.15 a 0.43, evidencia de muy baja calidad). Ninguno de los estudios incluidos aportó datos de resultados sobre comparaciones sobre "uso de servicios" o "funcionamiento general".

Conclusiones de los autores: la información acerca de todas las comparaciones es de una calidad limitada, es incompleta y problemática de aplicar clínicamente. La calidad de la evidencia es baja o muy baja toda ella. Aripiprazol es un fármaco antipsicótico con un perfil de efectos adversos importante. Los datos a largo plazo son escasos y hay un espacio considerable para otra actualización de esta revisión a medida que nuevos datos resulten de mayores, independientes y pragmáticos ensayos en curso.

**Referencia**: Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (1):CD006569. doi: 10.1002/14651858.CD006569.pub5.

#### Eficacia y efectividad de los antipsicóticos orales contra los depot

**Objetivo**: la falta de adherencia es un gran reto para el tratamiento de la esquizofrenia. Aunque los antipsicóticos de larga duración (depot) son a veces recomendados para el abordaje de los problemas con la adherencia, la prueba sobre la efectividad comparada de los depot contra los orales es inconsistente. Nuestra hipótesis es que esta inconsistencia puede deberse a diferencias sistemáticas en los diseños de los estudios. Esta revisión evalúa el efecto del diseño sobre la efectividad comparada de las formulaciones de los antipsicóticos. El uso óptimo de las diferentes formulaciones de los antipsicóticos en un contexto clínico general depende de una mejor comprensión de las razones subyacentes para las diferencias en efectividad a través de los diseños de investigación.

**Fuentes de datos**: una revisión de la literatura en PubMed centrada en estudios en inglés (200-2011) con información sobre recaídas, hospitalización, o discontinuación de cualquier causa para brazos de tratamiento antipsicótico oral y depot en esquizofrenia. El marco temporal fue elegido para reflejar la investigación focalizada en los agentes antipsicóticos de más nueva generación. La búsqueda precisó al menos un término de cada una de las siguientes categorías: (1) esquizofrenia; (2) inyectar, inyección,









inyectable, inyectables, inyectado, depot, larga duración; y (3) iloperidona, flufenacina, haloperidol, paliperidona, lurasidona, clopentixol, flusperileno, zuclopentixol, zuclopenthixol.

**Selección de estudios**: trece estudios relevantes fueron identificados por dos revisores independientes; estos estudios incluyeron información sobre 19 comparaciones depot-oral.

**Extracción de datos**: las "risk ratios" (RRs) (depot/oral) ajustadas a edad y género fueron calculadas para las variables de resultados identificadas y agrupadas según el diseño del estudio (ensayo clínico aleatorizado, observacional prospectivo [RCT] y observacional retrospectivo). Se usó un metanálisis para con efectos aleatorios para estimar los RRs agrupados por tipo de diseño. Los factores de conversión medios entre los diseños se calcularon como las ratios de RRs agrupados.

**Resultados**: el metanálisis de las variables de resultados ajustadas no mostró beneficio aparente de los depot sobre las formulaciones orales en RCTs, con un RR de 0.89 (P= .416). En contraste, hubo una ventaja significativa para las formulaciones depot en otros diseños (prospectivos RR= 0.62 [P<.001]; retrospectivo RR= 0.56 [P<.001]). Esto implica factores de conversión de 1.43 y 1.59 entre RCTs y los diseños prospectivos y retrospectivos, respectivamente.

**Conclusiones**: la efectividad comparada de las formulaciones antipsicóticas es sensible al diseño de la investigación. Las formulaciones depot muestran ventajas significativas en estudios observacionales no aleatorizados, mientras que no se observa diferencia en los RCTs. Los factores de conversión estimados pueden facilitar la comparación entre los estudios.

**Referencia**: Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. J Clin Psychiatry. 2013;74(6):568-75. doi: 10.4088/JCP.12r08167.

# Uso de antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos

**Antecedentes**: examinamos si los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSAs: mirtazapina y mianserina), como terapia coadyuvante, tienen potencial terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia.

**Método**: se condujo una revisión sistemática de PubMed, Cochrane Library y PsycINFO a lo largo de diciembre de 2012 y un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego. Se calcularon la diferencia media estandarizada (SMD), "risk ratio" (RR), el número necesario para tratar (NNT), el número necesario para dañar (NNH) y los intervalos de confianza al 95% (CI).

**Resultados**: la búsqueda on-line produjo 108 referencias usando las palabras clave mencionadas más arriba (mirtazapina y esquizofrenia= 42 referencias, mianserina y esquizofrenia= 65 referencias y setiptilina y esquizofrenia= 1 referencia). Excluimos 90 estudios según la revisión del título y el abstract. Seis estudios fueron excluidos según la revisión del texto completo debido al estudio mismo. La búsqueda on-line identificó 12 estudios. Los resultados fueron acerca de estos 12 estudios y los 362 pacientes que incluyeron (mirtazapina: siete ensayos y 221 pacientes, mianserina: cinco ensayos y 141 pacientes). La edad media de la población a estudio fue de 38.1 años. Todos los estudios fueron RCTs controlados por placebo, doble ciego y publicados en inglés. Cinco de los 12 estudios fueron realizados









en Israel y ninguno en los Estados Unidos. La duración media de los estudios fue de 33.3 días (rango: 5-56 días). Los tamaños de muestra variaron entre 18 y 40, con 9 a 20 participantes siendo aleatorizados a cada uno de los grupos. La población de los estudios fue nueve ensayos centrados solo en pacientes esquizofrénicos y tres en esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme. Los antipsicóticos estudiados en los RCTs incluyeron risperidona (dos ensayos), haloperidol (un ensayo), clozapina (un ensayo), antipsicóticos de segunda generación (SGA) mezclados (un ensayo), antipsicóticos de primera generación (FGA) mezclados (seis ensayos) y antipsicóticos mezclados (un ensayo). Todos los estudios incluidos fueron ensayos controlados por placebo, randomizados, doble ciego y declaraban información detallada sobre el diseño del estudio. La terapia coadyuvante con NaSSA fue superior a placebo para síntomas generales (SMD= -0.75, Cl= -1.24, -0.26, p= 0.003, N=11, n= 301), síntomas negativos (SMD= -0.88, CI= -1.41, -0.34, p= 0.001, N= 9, n= 240) y tasa de respuesta (RR= 0.71, Cl= 0.57-0.88, p= 0.002, NNT= 4, p>0.00001, N= 6, n= 163). No hubo diferencia significativa en síntomas positivos, síntomas depresivos o tasa de discontinuación entre tratamientos con NaSSAs y placebo. Además, ningún paciente que recibía NaSSAs empeoró su psicosis durante el estudio. En cuanto los NaSSAs individualmente, mirtazapina fue superior a placebo en síntomas generales (SMD= -1.03, CI= -1.91, -0.14, p= 0.02, N= 6, n= 174), síntomas negativos (SMD= -1.25, CI= -1.88, -0.62, p= 0.0001, N= 6, n= 172) y tasa de respuesta (RR= 0.70, p= 0.04, NNT= 4, p= 0.0004, N= 4, n= 119). Además, los NaSSAs se asociaron con una menor puntuación en acatisia (p>0.00001) y síntomas extrapiramidales (p= 0.01). Sin embargo, los NaSSAs causaron sueño/sedación/somnolencia comparado con placebo (RR= 3.52, p= 0.002, NNT= 6, p= 0.01, N= 8, n= 209).

**Conclusiones**: nuestros resultados indican que el tratamiento coadyuvante con NaSSAs (especialmente mirtazapina) mejora los síntomas generales y negativos en pacientes con esquizofrenia y son bien tolerados. Aunque los datos sobre síntomas extrapiramidales son limitados, nuestros resultados muestran que los NaSSAs parecen beneficiar el tratamiento de la acatisia y los síntomas extrapiramidales comparados con placebo. Debido a que los estudios incluidos fueron pequeños los resultados deben ser tratados con precaución.

**Referencia**: Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia.

# Riesgo de mortalidad asociada con los inyectables de larga duración

Los antipsicóticos inyectables de larga duración (LAI-APs) tienen varias ventajas sobre las medicaciones orales, pero las muertes comunicadas en Japón durante el periodo de vigilancia en la fase de postmarketing temprano han provocado preocupaciones acerca de la seguridad. Llevamos a cabo una serie de metanálisis para evaluar si los LAI-APs afectan a la mortalidad de los pacientes con esquizofrenia. Tres metanálisis categóricos de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) fueron realizados para comparar las muertes de cualquier causa (variable de resultado primaria) y las muertes debidas a suicidio: individualmente y combinadas LAI-APs contra placebo, individualmente y combinada LAI-APs contra antipsicóticos orales (OAPs) y comparaciones uno a uno de los LAI-APs. Se calcularon las "risk ratio" (RRs) y los intervalos de confianza al 95% (CIs). Identificamos 52 RCTs (53 comparaciones; participantes









totales= 17416, LAI-APs= 11360, OAP= 3910 y placebo= 2146; duración media de los estudios [wk]: LAI-APs vs placebo= 28.9, LAI-APs vs OAPs= 64.5). Ningún LAI-APs (aripiprazol, flufenacina, olanzapina, paliperidona y risperidona), ni individualmente ni de forma combinada difirió de placebo en cuanto a incidencia de muerte de cualquier causa (combinada LAI-APs: RR= 0.64, P= .37) ni a muerte por suicidio (combinada LAI-APs: RR= 0.98, P= .98). Sin embargo, en un metanálisis de RCTs de corta duración (≤13wk), los LAI-APs combiandos mostraron una tendencia hacia una menor incidencia de muerte por cualquier causa que placebo (RR= 0.29, P= .08). Como grupo los LAI-APs (aripiprazol, flufenacina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, risperidona y zuclopentixol) no se diferenciaron de los OPAs combinados en lo que se refiere a muerte por cualquier causa (LAI-APs combinados: RR= 0.71, P= .30) ni a muerte por suicidio (combinados LAI-APs combinados: RR= 00.94, P= .91). De forma individual, los LAI-APs y los OAPs se asociaron con un riesgo similar de muerte. Los datos de las comparaciones uno a uno entre los LAI-APs fueron insuficientes. En conclusión, no hay diferencias significativas entre LAI-APs y placebo o OAPs en lo que respecta a muerte por cualquier causa o muerte relacionada con suicidio.

**Referencia**: 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):1438-1445. doi: 10.1093/schbul/sbw043.

# Una revisión sistemática de guías internacionales para tratamiento farmacológico del primer episodio de esquizofrenia

El Programa Clínico Nacional para la Salud Mental en Irlanda es el encargado de implementar un plan para la intervención temprana en psicosis. Clave para alcanzar las recomendaciones será una guía basada en la evidencia para el tratamiento farmacológico del primer episodio de esquizofrenia. Las evidencias recientes que llegan de grandes ensayos pragmáticos han cambiado la opinión en cuanto a la apropiada elección de medicación y varias guías internacionales se han escrito para poner al corriente. El Comité Nacional de Efectividad Clínica (NCEC) ha recomendado el proceso ADAPTE de desarrollo de guías para grupos que quieran desarrollar guías de tratamiento para el entorno irlandés. En este poster presentamos la primera etapa del proceso ADAPTE, una revisión sistemática de las actuales guías de tratamiento para el primer episodio de esquizofrenia usando los criterios AGREE y una comparación de las recomendaciones.

**Referencia**: Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. BMJ Open. 2017;7(1): e013881. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013881.

# Riesgo de mortalidad asociado con el uso de antipsicóticos

Una revisión sistemática examina el riesgo de mortalidad asociado con el uso de antipsicóticos entre los pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron dieciséis estudios. Los estudios fueron heterogéneos en









términos de diseños de estudios; período de seguimiento y control del sesgo de selección y confusión. En consecuencia, no se realizó meta-análisis.

Nueve de dieciséis estudios concluyeron un mayor riesgo de mortalidad entre los usuarios de antipsicóticos en comparación con los no usuarios. Tres de cada cuatro estudios que examinaron la polifarmacia antipsicótica encontraron un efecto positivo significativo en la mortalidad. Uno de cada dos estudios que examinaron el cumplimiento de los antipsicóticos encontró un efecto negativo en la mortalidad. Uno de cada dos estudios que examinaron la asociación de dosis antipsicóticas encontró asociación significativa con el aumento de la mortalidad. Un estudio determinó la asociación estable con la intensidad del tratamiento antipsicótico y el aumento de la mortalidad cardiovascular, mientras que otros no encontraron asociación significativa.

La revisión reveló que el uso de antipsicóticos y la polifarmacia antipsicótica aumentaron el riesgo de mortalidad. Se necesitan estudios observacionales bien diseñados que tengan en cuenta el sesgo de selección y variables de confusión para establecer la relación.

**Referencia**: Kamble PS, Mullen PD, VonVille H, Aparasu RR. A systematic review of effect of antipsychotic agents on mortality in schizophrenia. Value Health. 2012;15: A85.

#### Recuperación en la esquizofrenia

Una revisión evalúa la recuperación en la esquizofrenia. Se identificaron 50 estudios con datos adecuados para su inclusión. La proporción media (25% -75% cuartiles) que cumplieron con los criterios de recuperación fue del 13,5% (8,1% -20,0%). Los estudios de lugares en los países con peor situación económica tuvieron proporciones de recuperación más altas. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando las estimaciones fueron estratificadas según el sexo, el punto medio del período de admisión, el rigor de los criterios diagnósticos, la duración del seguimiento u otras características del diseño.

Concluyen que, a pesar de los importantes cambios en las opciones de tratamiento en las últimas décadas, la proporción de casos recuperados no ha aumentado.

**Referencia**: Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39(6):1296-306. doi: 10.1093/schbul/sbs130.

#### Pautas actuales de antipsicóticos

Se investigó las pautas actuales que se usan para determinar los antipsicóticos inicialmente preferidos, las duraciones requeridas antes de que se considere que un antipsicótico es ineficaz y las estrategias utilizadas para los no respondedores tempranos que incluyen cambio, dosis altas y aumento. Se realiza metanálisis de 34 estudios que examinaron 9975 participantes.

En los primeros no respondedores al antipsicótico inicial, la efectividad de la estrategia de conmutación parece depender del antipsicótico administrado inicialmente y del antipsicótico al que el paciente es









posteriormente conmutado. Además, la eficacia de la estrategia entre cambio y aumento también podría depender del antipsicótico administrado inicialmente. Los hallazgos actuales podrían servir como base para el uso de la dosificación por encima del intervalo autorizado frente a la continuación del uso de la dosificación convencional en los no respondedores, siempre que se observe de cerca los efectos secundarios.

Se requieren más investigaciones antes de realizar cualquier modificación de las prácticas rutinarias en relación con la dirección de nuevos tratamientos potenciales.

**Referencia**: Hatta K. Practical pharmacotherapy for acute schizophrenia patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69(11):674-85. doi: 10.1111/pcn.12325.

# Comparación de lurasidona y otros antipsicóticos

Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECAs) de corto plazo (≤ 6 semanas) que compararon la lurasidona y otros antipsicóticos en la esquizofrenia.

En total, incluyeron 5 estudios aleatorios con 2.089 participantes.

En los 5 ECAs (vs haloperidol = 1 versus vs quetiapina = 1 frente a risperidona = 1 frente a olanzapina = 1 y frente a ziprasidona = 1), la lurasidona tuvo un cambio de peso significativamente menor (N = 5, n = 1.604, 1,135, IC del 95%: -2,240 a -0,030, p = 0,044). En cuanto a la ganancia de peso corporal clínicamente significativa ( $\geq$ 7%), la lurasidona tuvo una frecuencia significativamente menor que los comparadores activos (N = 4, n = 1.302, RR = 0,275, IC del 95%: 0,155 a 0,486, p <0,001). La Lurasidona también se asoció con un aumento significativamente menor del peso de los pacientes, circunferencia de la cintura, colesterol total y ganancia de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que los comparadores activos (N = 4, n = 1.328, RR = 0.222, IC del 95%: 0.070 a 0.701, P = 0,010, N = 2, n = 695, SMD = -0,272, IC del 95%: -0,462 a -0,081, p = 0,005, N = 4, n = 1,303, SMD = -0,361, IC del 95%: -0,608 A -0,114, p = 0,004, N = 2, n = 691, SMD = -0,362, IC del 95%: -0,522 a -0,203, p <0,001, respectivamente).

Este metanálisis indica que la lurasidona resultó ser menos problemática en el aumento de peso corporal y trastornos metabólicos que otros antipsicóticos.

**Referencia**: Hagi K, Nosaka T, Pikalov A, Loebel A, Kane JM. Safety of lurasidone in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of short-term trials utilizing active comparator. European Neuropsychopharmacology. 2016;26(Suppl 2): S580-S581.

#### Tratamiento con palmitato paliperidona en esquizofrenia

Se revisó la evidencia sobre la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la preferencia del palmitato paliperidona (PP) en esquizofrenia. Se identificaron diecinueve estudios independientemente del diseño del estudio y la duración del período de seguimiento.

Los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo encontraron que los pacientes con esquizofrenia que recibieron PP mostraron una mejora significativa en los síntomas psicóticos y









eventos adversos similares en comparación con el placebo y sugirieron que todas las dosis de PP fueron eficaces y bien toleradas. Otros estudios demostraron no inferioridad de la PP en comparación con la risperidona de acción prolongada inyectable en pacientes con esquizofrenia diagnosticada recientemente, pacientes con enfermedad crónica, así como en pacientes con esquizofrenia aguda y no aguda sintomática, y una proporción similar de eventos adversos emergentes entre ambos grupos.

Concluyen que los pacientes con esquizofrenia tratados con PP muestran mayores tasas de mejoría de los síntomas psicóticos en comparación con placebo, y se observaron resultados similares de eficacia y tolerabilidad al comparar la PP con la risperidona de acción prolongada inyectable u oral, paliperidona de liberación prolongada.

**Referencia**: González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Parellada E, et al. Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: Long-term safety, efficacy, and patient acceptability-A review.

# Revisión para determinar la eficacia de los antipsicóticos de primera generación

Una revisión incluye 79 ECAs publicados entre 1962 y 1999, con 4343 participantes, para determinar la eficacia comparable de los antipsicóticos de primera generación (FGAs).

Como la mayoría de las comparaciones meta-analíticas simples pueden ser consideradas de bajo poder, la evidencia para la asunción de la eficacia comparable de todos los FGAs no es concluyente. Por lo tanto, no confirman ni rechazan las afirmaciones de las revisiones narrativas no sistemáticas previas.

**Referencia**: Dold M, Tardy M, Samara MT, Li C, Kasper S, Leucht S. Are all first-generation antipsychotics equally effective in treating schizophrenia? A meta-analysis of randomised, haloperidol-controlled trials. World J Biol Psychiatry. 2016;17(3):210-20. doi: 10.3109/15622975.2015.1083616.

# Comparación de antipsicóticos de segunda generación (SGAs) y de primera generación

Un metanálisis compara los antipsicóticos de segunda generación (SGAs) con antipsicóticos de primera generación (FGAs) en pacientes resistente al tratamiento con esquizofrenia y / o trastornos relacionados (trastornos esquizoafectivos, esquizofreniformes o delirantes). Se incluyeron 33 ECAs con 40 comparaciones directas de fármacos y 4499 participantes.

La clozapina fue el fármaco más investigado (N = 19, n = 1121) seguido de olanzapina (N = 14, n = 792), risperidona (N = 12, n = 489) y haloperidol (N = 11, n = 755). En cuanto al tratamiento de los síntomas generales, la clozapina fue más eficaz que la clorpromazina (g de Hedges = -0,8; IC del 95%: -1,01 a - 0,59) y haloperidol (g de Hedges = -0,17, IC del 95%: -0,33 a -0,01) y olanzapina fue superior al haloperidol (g de Hedges = -0,28 IC del 95%: -0,43 a -0,12). Para el manejo de los síntomas positivos se identificó una superioridad estadísticamente significativa de la clozapina sobre la clorpromazina y el haloperidol y de la risperidona sobre el haloperidol y la quetiapina. En cuanto a los síntomas negativos, la clozapina fue más eficaz que la clorpromazina y el haloperidol, la olanzapina que el haloperidol y la risperidona y la ziprasidona que la clorpromazina.









Encontraron que la clozapina es más eficaz que otros FGAs en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Este resultado fue consistente para la eficacia general de los resultados, así como para los síntomas positivos y negativos. Sorprendentemente, la superioridad de la clozapina no pudo ser verificada en comparación con los SGAs. Los hallazgos meta-analíticos sugieren que los pacientes que no responden a un fármaco antipsicótico inicial podrían beneficiarse probablemente de un cambio de medicamento a olanzapina (especialmente en caso de síntomas negativos predominantes) o risperidona (especialmente en el caso de síntomas positivos predominantes) como segundo paso dentro de un algoritmo de tratamiento para la esquizofrenia resistente al tratamiento.

**Referencia**: Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Efficacy of second-versus first-generation antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry. 2001;158(4):518-26.

# Comparación de los antipsicóticos de primera y segunda generación

La elección temprana del tratamiento resulta crítica en el primer episodio de trastornos del espectro esquizofrénico (FES); este metanálisis comparó la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación (SGA) frente a aquellos de primera generación (FGA) en la FES. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura (hasta el 12 de diciembre de 2010) y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados con n≥34 agudos; comparación FGA vs. SGA Pacientes en su primer episodio de psicosis y diagnosticados con trastornos del espectro esquizofrénico; Los datos disponibles para el cambio psicopatológico, la respuesta al tratamiento, la interrupción del tratamiento, los efectos adversos o la cognición. A lo largo de 13 ensayos (n = 2509), la olanzapina (7 ensayos) y la amisulprida (1 ensayo) superaron a los SGA (haloperidol: 9/13 ensayos) en 9/13 y 8/13 en los resultados de eficacia, respectivamente. La risperidona (8 ensayos) en 4/13, quetiapina (1 ensayo) en 3/13 y clozapina (2 ensayos) y ziprasidona (1 ensayo) en 1/13, cada uno. En comparación con los FGA, los resultados relacionados con los síntomas extrapiramidales (EPS) fueron menos frecuentes con olanzapina, risperidona y clozapina, pero el aumento de peso fue mayor con clozapina, olanzapina y risperidona. Los SGA agrupados fueron similares a los FGAs con respecto al cambio psicopatológico total, depresión, respuesta al tratamiento y cambios metabólicos. Los SGA fueron significativamente mejor que los FGA en la interrupción del tratamiento, independientemente de la causa, síntomas negativos, cognición global y menos EPS y acatisia, mientras que los SGA aumentaron peso (p <0,05-0,01). Los resultados no se vieron afectados por la dosis de FGA ni por el sesgo de publicación, pero los estudios patrocinados por la industria favorecieron a los SGA más que a los estudios financiados con fondos públicos. En resumen, en FES, la olanzapina, la amisulprida y, menos, la risperidona y la quetiapina mostraron una eficacia superior, una mayor persistencia del tratamiento y menos EPS que los AGP. Sin embargo, el aumento de peso con olanzapina, risperidona y clozapina y los cambios metabólicos con olanzapina fueron mayores. Se necesitan estudios adicionales más amplios de la FES que incluyan ASG y FGA.

**Referencia**: Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(6):1205-18.









# Herramientas de evaluación en psicosis

Antecedentes: cuando la psicosis se presenta por primera vez, y particularmente en el caso de la esquizofrenia, las directrices recomiendan el inicio rápido de tratamiento con antipsicóticos atípicos. Se pueden observar dos cuadros clínicos diferentes: psicosis con inicio agudo y aquellas con inicio insidioso. Los casos agudos (60% del total) tienen un curso favorable en el 85% de los pacientes jóvenes, pero donde el inicio es insidioso y los síntomas son predominantemente negativos, el curso es pobre en el 25% de los sujetos. Dado que los síntomas agudos son relativamente fáciles de diagnosticar, es el diagnóstico de los casos "insidioso / negativo" que representa un desafío importante. ¿Es posible tal diagnóstico? ¿Cómo podemos limitar el número de falsos negativos y falsos positivos con el consiguiente riesgo de estigma? ¿Qué tratamiento debe administrarse?

**Métodos**: revisión de la literatura (PubMed, PsycARTICLES, PsycINFO) y la comparación con la práctica clínica.

Resultados: los jóvenes con alto riesgo a desarrollar psicosis se pueden identificar mediante las escalas SOPS (Escala de Síntomas Prodromales), PACE (Evaluación Personal y Evaluación de Crisis) o de la presencia de características neuroanatómicas y genéticas. Desafortunadamente, estas herramientas son más específicas para los síntomas positivos y, por lo tanto, identifican a una subpoblación de jóvenes a riesgo: aquellos con Riesgo Ultra Alto (UHR). Se puede argumentar que un tratamiento eficaz está disponible para estos jóvenes UHR para evitar que la condición se convertía en esquizofrenia. Por otro lado, el problema persiste para los jóvenes que presentan un inicio insidioso y síntomas predominantemente negativos: hasta la fecha no tenemos una forma real de evaluarlos o evaluar la eficacia de un tratamiento.

**Conclusión**: los pacientes de "riesgo ultra alto" están comenzando a representar una entidad nosológica separada. Esta entidad se compone de pacientes jóvenes, la mayoría de los cuales tienen síntomas positivos. Si no se trata, el curso conducirá a seriamente comprometido el funcionamiento social y psicológico. Por lo tanto, es esencial un diagnóstico y un tratamiento rápidos para las UHR. En el futuro necesitamos perfeccionar nuestras herramientas de diagnóstico para que sean lo suficientemente específicas y sensibles, pero también para que la categoría más amplia de "Síndrome de riesgo para la psicosis" incluya pacientes jóvenes con síntomas mayormente negativos.

**Referencia**: Zdanowicz N, Mees L, Jacques D, Tordeurs D, Reynaert C. Assessment and treatment of the risk of psychosis in adolescents--a review. Psychiatr Danub. 2014;26(2):115-21.

# Efectos adversos de los antipsicóticos

**Objetivos**: identificar la prevalencia y las estrategias de manejo de 9 categorías clínicamente importantes de efectos adversos antipsicóticos: síntomas extrapiramidales; sedación; aumento de peso; diabetes tipo II; hiperprolactinemia; Síndrome metabólico, dislipidemia; disfunción sexual; y efectos cardiovasculares.

**Antecedentes**: los fármacos antipsicóticos se prescriben ampliamente para la esquizofrenia y otros trastornos mentales. Los efectos adversos de los antipsicóticos son comunes, con un posible impacto









negativo en la adherencia y el compromiso. A pesar de ello, el estudio sobre la prevalencia o el manejo de los efectos adversos antipsicóticos está descuidada.

**Método**: se realizó una revisión sistemática utilizando criterios de búsqueda predefinidos en tres bases de datos, búsqueda manual de citas y referencias. La inclusión fue acordada por dos investigadores independientes tras la revisión de los resúmenes y a texto completo. El análisis de la calidad de los estudios incluidos se llevó a cabo utilizando criterios previamente acordados.

Resultados: un total de 53 estudios cumplieron los criterios de inclusión, revelando lo siguiente: (1) la polifarmacia antipsicótica se asoció a una mayor frecuencia de efectos adversos, y (2) una mayor duración del tratamiento se asoció a una mayor gravedad (por ejemplo, mayor IMC); (3) en tres estudios, la clozapina estuvo más fuertemente asociada con la alteración metabólica que otros antipsicóticos. En otros 3 estudios, la olanzapina se asoció con el mayor aumento de peso; (4) la hiperprolactinemia fue más común entre mujeres que en los hombres, pero el 50% de los hombres notaron disfunción sexual frente a 2550% de las mujeres; (5) a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, hay una baja tasa de pruebas basales para lípidos y glucosa; (6) siete estudios describieron estrategias de manejo de efectos adversos, pero sólo dos examinaron su eficacia, uno encontró una reducción significativa en el peso con la terapia de grupo no farmacológica y el otro encontró una reducción significativa en la dislipidemia con estatinas.

**Conclusiones**: los efectos adversos antipsicóticos son diversos y frecuentemente experimentados, pero a menudo no se evalúan sistemáticamente. Existe la necesidad de realizar estudios científicos adicionales sobre el manejo de estos efectos secundarios.

**Referencia**: Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. J Psychopharmacol. 2015;29(4):353-62.

# Brexpiprazole para el tratamiento de la esquizofrenia

El brexpiprazole (OPC-34712) es un nuevo modulador de la actividad serotonina-dopamina, recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia. El objetivo de este trabajo es sintetizar sistemáticamente todos los datos de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazole en el tratamiento de la esquizofrenia. Se buscaron los términos "brexpiprazole", "OPC-34712" y "esquizofrenia". Se encontraron 12 ensayos clínicos con 7 registros de datos disponibles. El efecto combinado de brexpiprazole 1 mg, 2 mg y 4 mg fue superior al placebo en términos del cambio de la puntuación total de la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) a la semana 6 (diferencia de medias ponderada = -3,74, p=0,044, diferencia de medias ponderada = -5,76, p<0,01 y diferencia de medias ponderada = -7,03, p <0,01, respectivamente) en comparación con el placebo en el tratamiento de la esquizofrenia aguda. Brexpiprazole muestra un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. La incidencia de acatisia, dolor de cabeza, insomnio, sedación, agitación, diarrea, aumento de peso, náuseas y dispepsia son comparables a los de placebo.

**Referencia**: Yee A. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia. Expert Rev Neurother. 2016;16(2):109-22.









# Eficacia del tratamiento con valproato en aumento

El valproato es un anticonvulsivante, que también es ampliamente utilizado para tratar los trastornos psiquiátricos. Algunos ensayos clínicos han demostrado los beneficios del tratamiento de aumento con valproato en la esquizofrenia. Un anterior Meta-análisis mostró unos resultados inconsistentes debido a la limitada evidencia publicada en ese momento. El objetivo de este estudio es actualizar los datos con estudios recientemente publicados mediante la realización de un meta-análisis de la eficacia clínica de la terapia de aumento con valproato en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Las fuentes de datos utilizadas fueron la base de datos de PubMed. Los criterios de elegibilidad, los participantes y las intervenciones del estudio fueron los siguientes: artículos que comparasen el efecto en pacientes esquizofrénicos del tratamiento con antipsicóticos aumentados con valproato y antipsicóticos con o sin placebo; ensayos clínicos realizados en seres humanos. Los criterios de exclusión fueron trabajos de casos o series y estudios no clínicos. Se comparó el efecto del tratamiento antipsicótico con el aumento de valproato y el tratamiento antipsicótico en monoterapia. Los datos de los ensayos clínicos se agruparon mediante el modelo de efectos aleatorios, y se examinaron las posibles variables de confusión a través de la meta-regresión y el análisis de subgrupos. Se incluyeron en el metanálisis los datos de 11 artículos con un total de 889 pacientes. Se encontró que los pacientes tratados con antipsicóticos con aumento de valproato mostraron significativamente una mejoría en la psicopatología que aquellos tratados con antipsicóticos solamente (p=0,02). Los resultados de ensayos abiertos, pero no de aquellos ensayos clínicos aleatorios (p= 0,20), mostraron una significativa mejoría (p= 0,01). Además, la significación sólo persistió en aquellos estudios realizados con una duración de tratamiento corta (p<0,001), en lugar de una duración de tratamiento más larga (p=0,23). No hubo diferencia en la tasa de abandono entre el aumento de valproato y el tratamiento antipsicótico solamente (p=0,14). No se pudo realizar un metanálisis detallado para cada categoría de antipsicóticos, efectos a largo plazo y perfiles de seguridad de la terapia de aumento de valproato en el tratamiento de mantenimiento, la seguridad en pacientes embarazadas y el subtipo de esquizofrenia. En este metanálisis destaca un efecto significativamente mejor con del tratamiento en aumento del valproato en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y proporciona pruebas importantes para apoyar la práctica de la terapia de aumento de valproato en estos pacientes.

**Referencia**: Tseng PT, Chen YW, Chung W, Tu KY, Wang HY, Wu CK, Lin PY. Significant effect of valproate augmentation therapy in patients with schizophrenia: A Meta-analysis Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(4): e2475.

# Comparación de la clozapina y la olanzapina en pacientes resistentes al tratamiento

**Introducción**: la clozapina está considerada como el "patrón oro" para el tratamiento de (TRS); Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios (ECA) de olanzapina mostraron una eficacia similar a la clozapina en pacientes con TRS.

**Métodos**: se realizó una revisión sistemática comparando clozapina con olanzapina en pacientes con TRS y sus correspondientes metanálisis. La respuesta al tratamiento se midió por el porcentaje de respondedores, o el cambio medio o los valores finales de las escalas de síntomas psicóticos. Los









tamaños del efecto se mostraron como riesgos relativos (RR), o diferencias de medias estandarizadas, con sus intervalos de confianza al 95%.

**Resultados**: se incluyeron siete ECA, que incluyeron un total de 648 pacientes. Se realizaron cinco metanálisis. La olanzapina y la clozapina mostraron similares resultados en: las tasas de deserción escolar (RR = 0.93, IC95% = 0.77-1.12), final de la PANSS (SMD = 0.21, IC95% = -0.04-0.46) y los cambios medios totales de la PANSS (SMD = 0.08, IC95 % = -0.01-0.027). La Clozapina fue superior a olanzapina para la puntuación en las subescalas PANSS positivo (SMD = 0.51, IC95% = 0.17-0.86) y negativo (SMD = 0.50, Cl95% = 0.16-0.85).

**Conclusiones**: los resultados de este estudio sugieren que la clozapina es significativamente más eficaz que la olanzapina en la mejora de los síntomas positivos y negativos en los pacientes con TRS.

**Referencia**: Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. CNS Spectr. 2013;18(2):82-9.

# Tratamiento con aripiprazol con aumento de la clozapina

Existen limitadas opciones para aquellos pacientes con esquizofrenia resistentes a la clozapina y a sus efectos secundarios intolerables. Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA) para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con aripiprazol con aumento de la clozapina para la esquizofrenia. Las bases de datos electrónicas usadas fueron PubMed, Scopus, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), y la Web de Science. Esta revisión sintetizó los datos de cuatro ensayos controlados con placebo de corta duración (8-24 semanas) (N = 347). El riesgo relativo general (RR, intervalo de confianza del 95%) de las tasas de interrupción no fue significativamente diferente entre los grupos (RR = 1,41, IC del 95% = 0,78 a 2,56). Las diferencias de medias estandarizadas agrupadas (DME, IC del 95%) (prueba Z, número de estudio, índice I2) mostraron tendencias de los beneficios de aumento del aripiprazol en el grupo psicótico total [-0,40 (-0,87 a 0,07) (n = 3 (2 = 0,9%), positivo = -1,05 (-2,39 a 0,29) (n = 3, Z = 1,54, p = 0,12, I2 = 94%)] y negativos [-0,36 (-0,77 a 0,05) (n = 3; Z = 1,74, I2 = 1,74, I3 = 1,p = 0,08; I2 = 54%)]. A pesar de obtenerse ningún beneficio en los tres índices cardiometabólicos (es decir, niveles de glucosa plasmática en ayunas, triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad), el aumento de aripiprazol fue superior para el cambio de peso con una diferencia de medias (IC del 95%) de -1,36 kg (-2,35 a -0,36 (N = 3, Z = 2,67, p = 0,008, I2 = 39%) y colesterol LDL con una diferencia media de -11,06 mg/dl (-18,25 a -3,87) 3,02, p = 0,003, I2 = 31%). El aumento de aripiprazol no se correlacionó con cefalea e insomnio, pero se asoció significativamente con agitación / acatisia (RR = 7,59, IC del 95% = 1,43 a 40,18) (n = 3; Z = 2,38; p = 0,02; I2 = 0% y ansiedad (RR = 2,70, IC del 95% = 1,02 a 7,15) (n = 1, Z = 2,00, p = 0,05). Los datos a corto plazo fueron limitados, lo que sugiere que el aumento con aripiprazol de la clozapina puede minimizar el riesgo cardiometabólico, provoca agitación / acatisia y puede ser eficaz para atenuar los síntomas psicóticos.









**Referencia**: Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Psychiatr Res. 2015; 62:38-47.

# Tratamiento con clozapina para el trastorno refractario

Antecedentes: la clozapina está considerada como el "patrón oro" en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, siendo escasos los metanálisis de la clozapina en esta patología. Objetivos Se realizó una revisión sistemática y metanálisis sobre el tratamiento con clozapina en personas con esquizofrenia refractaria al tratamiento.

**Método**: se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (Cochrane Schizophrenia Group), en PubMed y EMBASE y en documentos claves buscados manualmente para ensayos controlados aleatorios de clozapina para esquizofrenia refractaria al tratamiento.

**Resultados**: se incluyeron 21 trabajos que incluyeron un total de 25 comparaciones. El número necesario para tratar fue 9 (NNT= 9). El tratamiento con Clozapina fue superior, a corto y largo plazo, para los síntomas positivos. A corto plazo, sólo la clozapina fue superior para los síntomas totales y negativos, con mayores tasas de respuesta. Los resultados se vieron afectados tanto por la fuente de financiación como por la dosis. En una meta-regresión se observó que aquellas puntuaciones inicial más altas de la psicosis predijeron mejores resultados de la clozapina.

**Conclusiones**: clozapina es superior para el tratamiento de trastorno refractario, pero si no hay respuesta a los 6 meses los medicamentos con menor las reacciones adversas deben ser considerados.

**Referencia**: Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016;209(5):385-392.

#### Duración de psicosis no tratada como predictor de resultados a largo plazo

**Antecedentes**: la duración de psicosis no tratada (DUP) es uno de los pocos predictores de resultados en esquizofrenia que son potencialmente modificables. Una larga DUP como predictor de resultados pobres en el corto plazo ha sido abordado en metanálisis previos, pero los efectos a largo plazo de DUP permanecen poco claros.

**Objetivos**: analizar las asociaciones entre DUP y resultados a largo plazo en esquizofrenia.

**Método**: se realizó una revisión sistemática de la literatura usando siete bases de datos electrónicas y búsquedas manuales. Efectos aleatorios ponderaron los metanálisis con coeficientes de correlación para combinar los resultados.

**Resultados**: identificamos 3.493 publicaciones únicas, de las cuales 33 muestras encajaron con nuestros criterios de selección predefinidos. Larga DUP se relación estadísticamente de forma significante con resultados generales sintomáticos pobres, más síntomas negativos y positivos severos,









menor probabilidad de remisión y un pobre funcionamiento social y resultados globales (correlación 0.13-0.18). DUP larga no se asoció con empleo, calidad de vida o tratamiento hospitalario.

**Conclusiones**: la correlación pequeña pero mayormente consistente entre una larga DUP y resultados pobres indica que una intervención temprana en la psicosis puede tener al menos sutiles efectos positivos en el desarrollo a largo plazo de la enfermedad.

**Referencia**: Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2014;205(2):88-94. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127753. Epub 2014 Aug 1.

# Eficacia y tolerancia de aumento de terapia con minociclina

**Objetivo**: este estudio buscaba realizar un amplio metanálisis del aumento de la terapia con minociclina en pacientes con esquizofrenia que reciben agentes antipsicóticos.

**Métodos**: se obtuvieron datos publicados hasta el 2 de junio de 2014 de las bases de datos PubMed, PsycINFO, Google Scholar, y Cochrane Library. Dirigimos una revisión sistemática y metanálisis de datos de pacientes para Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) comparando minociclina con placebo. Se calcularon Riesgo Relativo (RR), Diferencia de Media Estandarizada (DME) y 95% Intervalos de Confianza (95% IC).

Resultados: incluimos 4 ECAs. La muestra total incluyó 330 pacientes. Minociclina fue superior al placebo para puntuaciones totales decrecientes (DME=0.70) de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), de puntuaciones de subescala negativa PANNS (DME=0.86) y puntuaciones de subescala general PANSS (DME=0.50). Pero no hubo diferencia entre placebo y puntuaciones de la subescala positiva PANSS (DME=0.26) y síntomas depresivos (DME=0.28). Minociclina fue equivalente al placebo para discontinuación por toda causa (RR=1.10), discontinuación debido a ineficacia (RR=0.42), discontinuación debido a eventos adversos (RR=1.56) y discontinuación debido a muerte (RR=3.18). Minociclina fue superior al placebo para puntuaciones de efectos secundarios extrapiramidales (DME=0.32).

**Conclusiones**: minociclina puede mejorar la psicopatología de la esquizofrenia, especialmente los síntomas negativos, y parece que es bien tolerada.

**Referencia**: Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hum Psychopharmacol. 2014;29(5):483-91.

# Eficacia y tolerancia de aripiprazol una vez al mes

**Objetivo**: llevamos a cabo una revisión sistemática y metanálisis de la eficacia de aripiprazol una vez al mes (AUM) para esquizofrenia.

**Métodos**: se recuperaron ensayos controlados aleatorizados controlados (ECA) en AUM, publicados hasta 25 de junio de 2015 de las bases de datos PubMed, Cochrane, y PsycINFO. Riesgo Relativo (RR),









Diferencia de Media Estandarizada (DME), 95% Intervalos de Confianza (95% IC) y se calcularon el Número Necesario a Tratar / Dañar (NNT/NND).

Resultados: identificamos 4 ECAs relevantes (total n = 1.860), dos ensayos controlados con placebo, un ensayo de no inferioridad comparando AUM con aripiprazol oral (AO), y uno incluyendo dosis terapéuticas de AUM y OA, así como una dosis de AUM por debajo del umbral terapéutico (brazo de control). AUM fue superior que el placebo para puntuaciones decrecientes de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) (DME = -0.65, 95% IC = -0.90 a -0.41, n= 1.126). Sin embargo, las puntuaciones totales de PANSS no difirieron de forma significativa entre la combinación de grupos AUM y AO. El grupo combinado AUM mostró una incidencia menor significativa de discontinuación por toda causa (RR = 0.54, 95% IC = 0.41-0.71, n=1,139, NND =4) e ineficacia (RR =0.28, 95% IC =0.21-0.38, n=1,139, NND =5) que el placebo, pero no fue superior al placebo teniendo en cuenta la discontinuación debido a eventos adversos o muerte. El grupo AUM exhibió una menor incidencia de discontinuación por toda causa que AO (RR =0.78, 95% IC =0.64-0.95, n=986, NND =14), pero no había diferencias intergrupo en discontinuación debido a ineficacia, eventos adversos o muerte. No hubo diferencias significativas en puntaciones de escala de síntomas extrapiramidales entre AUM y placebo o entre AUM y AO. AUM resultó en mayor ganancia de peso que el placebo (DME =0.41, 95% IC =0.18-0.64, n=734) pero menor que AO (DME =-0.16, 95% IC =-0.29 a -0.02, n=847).

**Conclusión**: aripiprazol una vez al mes tiene eficacia antipsicótica y riesgo bajo de discontinuación debido a eventos adversos.

**Referencia**: Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Sep 3; 11:2299-307. doi: 10.2147/NDT.S91397.

#### Prevalencia y curso temporal del uso de cannabis en el primer episodio de psicosis

**Objetivos**: el uso del cannabis es prevalente entre jóvenes con un primer episodio de psicosis y la epidemiología de su uso en la psicosis temprana no está clara. Realizamos un metanálisis de estudios observacionales para determinar: (1) el intervalo entre la edad de iniciación de uso del cannabis y la edad de debut del primer episodio de psicosis; (2) la prevalencia de uso del cannabis en el momento del primer episodio de psicosis; y (3) las probabilidades de continuidad del cannabis a continuación del tratamiento por el primer episodio de psicosis.

**Fuentes de datos**: búsqueda en bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Web of Science Y CINAHL para artículos en inglés, usando términos de búsqueda (psicosis OR esquizofrenia) AND (cannabis OR marihuana) IN (título OR palabras clave OR abstract), actualizadas hasta octubre de 2014.

**Selección de estudios**: los estudios fueron incluidos si informaban de la prevalencia contemporánea de uso de cannabis en cohortes del primer episodio de psicosis. Un total de 37 muestras fueron incluidas para metanálisis.









**Extracción de datos**: índices de uso de cannabis en cada muestra se extrajeron para determinar estimaciones de prevalencia. La edad de iniciación en uso habitual de cannabis y la edad de inicio de psicosis fueron usados para determinar la duración del uso de cannabis que precedía a la psicosis. Se analizaron estimaciones de prevalencia para el primer episodio de psicosis y varios puntos temporales de continuación siguiendo al primer episodio de psicosis, para determinar odds ratio o uso de cannabis continuado. La síntesis de datos se realizó usando metanálisis de efectos aleatorios.

Resultados: la estimación agrupada para el intervalo entre la iniciación de uso habitual de cannabis y la edad de inicio de psicosis fue de 6,3 años (10 muestras, diferencia de media estandarizada = 1,56, 95% intervalo de confianza = [1.40, 1.72]. La prevalencia estimada de uso de cannabis en el primer episodio de psicosis fue del 33,7% (35 muestras, 95% intervalo de confianza = [31%, 39%]). Probabilidades de uso continuado de cannabis entre 6 meses y 10 años siguiendo al primer episodio de psicosis fue de 0,56 (19 muestras, 95% intervalo de confianza = [0.40, 0.79].

**Referencia**: Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence and the time course of initiation and continued use. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(3):208-19.

# Aumento de peso y antipsicóticos: una revisión de la seguridad farmacológica

**Introducción**: los antipsicóticos de segunda generación (ASG) son ampliamente usados en muchas entidades de enfermedad psiquiátrica y ejercen diferentes alcances de riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos (APIA). Como el APIA se asocia con un incremento del síndrome metabólico o episodios cardiovasculares, el conocimiento de estos riesgos es crucial para una posterior monitorización y el inicio de medidas que lo contrarresten.

Áreas cubiertas: buscamos en PubMed y Web of Sciences para ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales naturalistas publicados entre 2010 y 2014 con tamaños de muestra que superen 100, incluyendo todos los ASG comercializados aparte de zotepina, y que ofrecieran datos sobre aumento de peso. También resumimos revisiones sistemáticas relevantes y metanálisis de comparaciones directas.

Opinión experta: datos publicados recientemente aún apoyan la clasificación jerárquica de AGS ya propuesta en revisiones previas que clasifican clozapina y olanzapina como las de mayor riesgo, seguido por amisulprida, asenapina, iloperidona, paliperidona, quetiapina, risperidona y sertindol en el medio, y aripiprazol, lurasidona y ziprasidona con el riesgo más bajo. El número necesitado para dañar varió considerablemente en nuestro metanálisis. Los pacientes más jóvenes y los pacientes con un índice de masa corporal de base más bajo son los más vulnerables. El mayor aumento de peso sucede dentro de las primeras semanas de tratamiento. El APIA ocurre en todos los grupos de diagnóstico y es también común en el tratamiento con antipsicóticos de primera generación; por lo tanto, la concienciación sobre este efecto adverso es esencial para cualquiera que prescriba antipsicóticos.

**Referencia**: Musil R, Obermeier M, Russ P, Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: A drug safety review. Expert Opin Drug Saf. 2015 Jan;14(1):73-96. doi: 10.1517/14740338.2015.974549.









# Intervenciones psicoterapéuticas

#### La terapia de adherencia (AT) en pacientes con esquizofrenia

Revisión sistemática sobre la eficacia de la terapia de adherencia (AT) en pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron seis estudios de AT en trastornos del espectro de la esquizofrenia publicados desde 2006.

Un metanálisis mostró que AT redujo significativamente los síntomas psiquiátricos en comparación con el tratamiento habitual durante un período de seguimiento de menos de un año. No se encontraron efectos significativos de AT en la adherencia de los pacientes y las actitudes de adherencia. Concluyen que AT es un tratamiento adyuvante eficaz para las personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

**Referencia**: Gray R, Bressington D, Ivanecka A, Hardy S, Jones M, Schulz M, et al. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2016; 16:90. doi: 10.1186/s12888-016-0801-1.

# Programas para la educación en la autogestión

Aunque los programas para la educación en la autogestión para personas con esquizofrenia están siendo desarrollados y defendiendo, permanece la incertidumbre sobre su efectividad. El objetivo de este metanálisis fue examinar los resultados de las intervenciones de auto-gestión de la educación en personas con esquizofrenia. Se realizaron búsquedas en 6 bases de datos electrónicas. Se realizaron búsquedas manuales de los estudios identificados y de las principales revistas de psiquiatría. Se identificaron ensayos controlados aleatorios de intervenciones educativas de autogestión dirigidas a reducir la recaída y los reingresos hospitalarios, así como mejorar los síntomas, el funcionamiento psicosocial y la adherencia al tratamiento. Se extrajeron los datos, y se evaluó la calidad de los estudios incluidos por dos autores de forma independiente. Finalmente, se incluyeron 13 estudios con un total de 1404 pacientes. Las Intervenciones de auto-gestión de la educación se asociaron a una reducción significativa de los eventos de recaída y re-hospitalizaciones. Los pacientes que recibieron educación de autogestión mostraron una mayor probabilidad de mejorar su adherencia al tratamiento y los síntomas en comparación con aquellos pacientes que recibieron otros cuidados. Sin embargo, un beneficio sobre el funcionamiento psicosocial no se confirmó en el metanálisis actual. El estudio concluyó que la intervención de educación de autogestión es un método factible y eficaz para las personas con esquizofrenia y debe ofrecerse rutinariamente a todas las personas con esquizofrenia.

**Referencia**: Zou H, Li Z, Nolan MT, Arthur D, Wang H, Hu L. Self-management education interventions for persons with schizophrenia: a meta-analysis. Int J Ment Health Nurs. 2013;22(3):256-71.

# Terapia cognitivo-conductual para la psicosis

Las personas que experimentan síntomas psicóticos debilitantes que afectan su vida cotidiana a menudo, pero no siempre, reciben un diagnóstico de esquizofrenia. Aunque la primera línea de









tratamiento sea la medicación, muchas personas experimentan una respuesta subóptima y tras la resolución de los síntomas agudos, pueden seguir experimentando alucinaciones y delirios. Estos son generalmente llamados síntomas residuales y para éstos fenómenos se diseñó originalmente la terapia cognitivo-conductual para la psicosis (CBTp). El éxito de CBTp en ensayos controlados aleatorios a principios de los 90 y la evidencia de coste-efectividad significa que muchos servicios de salud del mundo pueden incluir la CBTp en su cartera de servicios. Por ejemplo, en el Reino Unido, el NICE dice que todas las personas que tengan un diagnóstico de esquizofrenia deben tener la opción de ser tratados con CBTp. Sin embargo, recientemente se han vuelto a examinar los efectos del tratamiento, se han ampliado los objetivos y se ha cuestionado la premisa de que el CBTp deba ser solamente en tratamiento coadyuvante Este artículo describe y prueba algunos de estos cambios y reflexionará sobre el desarrollo de tratamientos psicológicos para la psicosis.

**Referencia**: Wykes T. Cognitive-behaviour therapy and schizophrenia. Evid Based Ment Health. 2014;17(3):67-8.

#### Eficacia de la relajación muscular progresiva

**Objetivo**: el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la efectividad de la relajación muscular progresiva en el estrés psicológico y síntomas de ansiedad y sobre la respuesta/ remisión en personas con esquizofrenia.

**Métodos**: se consideraron ensayos controlados aleatorios si investigaban la relajación muscular progresiva en pacientes con esquizofrenia. Se utilizaron las bases de datos EMBASE, PsycINFO, PubMed, ISI Web de la Ciencia, CINAHL, PEDro y Cochrane Library. La selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad se realizaron de forma independiente por dos revisores.

Resultados: tres ensayos controlados aleatorios, que incluyeron un total de 146 pacientes, cumplieron los criterios de inclusión. La relajación muscular progresiva puede reducir agudamente la ansiedad y la angustia psicológica y mejorar el bienestar subjetivo. Ningún estudio investigó la evidencia de la relajación muscular progresiva como tratamiento complementario a la psicopatología general y para los síntomas positivos o negativos. Además, ningún estudio evaluó el valor de la relajación muscular progresiva en el tratamiento a largo plazo y para la prevención de la recaída. No hubo datos para sacar conclusiones sobre la relajación muscular progresiva en comparación con otras modalidades de tratamiento. Ninguno de los estudios encontró eventos adversos.

**Conclusión**: la relajación muscular progresiva podría ser un tratamiento complementario útil para reducir la ansiedad y la angustia psicológica y mejorar el bienestar subjetivo de las personas con esquizofrenia.

**Referencia**: Vancampfort D, Correll CU, Scheewe TW, Probst M, De Herdt A, Knapen J, De Hert M. Progressive muscle relaxation in persons with schizophrenia: a systematic review of randomized controlled trials. Clin Rehabil. 2013;27(4):291-8.









# Efecto de la musicoterapia en la esquizofrenia

Antecedentes: durante décadas, la Musicoterapia (MT) se ha utilizado como terapia complementaria para la esquizofrenia. Sin embargo, su papel aún no es concluyente. Un reciente metanálisis mostró que la MT para los pacientes esquizofrénicos sólo beneficia significativamente los síntomas negativos y los síntomas del estado de ánimo en lugar de los síntomas positivos. Además, la asociación entre las características específicas de MT y el efecto del tratamiento sigue estando poco clara.

El objetivo de este estudio fue actualizar los datos publicados y explorar el papel de la musicoterapia como tratamiento coadyuvante en la esquizofrenia con un metanálisis completo.

**Métodos**: se comparó el efecto del tratamiento en pacientes esquizofrénicos con tratamiento estándar según recibiesen o no la musicoterapia a través de un metanálisis, y se investigaron las características clínicas de MT a través de la meta-regresión.

**Resultados**: el principal hallazgo fue que el efecto del tratamiento fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron terapia MT coadyuvante que aquellos que no lo recibieron en los síntomas negativos, síntomas del estado de ánimo y también síntomas positivos (todos p <0,05). Esta significación no cambió después de dividir a los pacientes en subgrupos de diferentes duraciones de MT, las cantidades de sesiones, o la frecuencia de MT. Además, el efecto del tratamiento sobre los síntomas generales se asoció significativamente a la duración total de la enfermedad, lo que indica que la MT sería beneficiosa para los pacientes esquizofrénicos con un curso crónico.

**Conclusiones**: este metanálisis muestra un efecto de tratamiento significativamente mejor en pacientes esquizofrénicos que recibieron MT que en aquellos que no lo recibieron, especialmente en aquellos con un curso crónico, independientemente de la duración, frecuencia o cantidad de sesiones de MT. Estos hallazgos proporcionan evidencia para que los médicos apliquen MT a los pacientes esquizofrénicos para aliviar la gravedad de la enfermedad.

**Referencia**: Tseng PT, Chen YW, Lin PY, Tu KY, Wang HY, Cheng YS, et al. Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2016 26; 16:16.

# Intervenciones psicoeducativas para familiares de personas con esquizofrenia

**Objetivo**: esta revisión sistemática investiga la eficacia de la psicoeducación para mejorar el bienestar de los miembros de la familia de las personas con esquizofrenia e identifica los elementos comunes, consideraciones para la implementación y la retroalimentación de los participantes.

**Fuentes de datos**: se realizaron búsquedas de artículos publicados en inglés o chino que informaron sobre los estudios de intervención psicoeducativa dirigidos a los familiares de las personas con esquizofrenia como participantes, con las palabras clave esquizofrenia y / o psicosis y psicoeducación / intervenciones psicoeducativas en 8 bases de datos (MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, EMBASE, Web of Science, Índice de Ciencias Sociales Aplicadas y Resúmenes [ASSIA], Cochrane Reviews Library, y CENTRAL), desde el inicio de las diversas bases de datos hasta marzo de 2012.









**Selección de estudios**: 58 artículos que trataron sobre 44 estudios de investigación cumplieron con todos los criterios de inclusión y el requisito de evaluación de la calidad y se incluyeron en la revisión.

**Extracción de datos**: se extrajeron datos de ensayos, estudios cuantitativos e investigaciones cualitativas para tratar tres síntesis paralelas, siguiendo el abordaje sistemático del método mixto del Evidence for Policy and Practice Information Coordination Center.

**Resultados**: se halló que la psicoeducación era eficaz de forma consistente para mejorar el conocimiento y el afrontamiento de los miembros de la familia. Sin embargo, tuvo menos éxito en mejorar las morbilidades psicológicas de los miembros de la familia, la carga o la emoción expresada. Los elementos comunes a través de las intervenciones incluyeron la cobertura de estrategias comunes de afrontamiento y estrategias de resolución de problemas para mejorar la comunicación o el afrontamiento. Particularmente valorados por los cuidadores familiares fueron un formato de grupo para compartir experiencias con otros cuidadores, facilitación hábil por parte de los profesionales, y el desarrollo de conocimientos y habilidades.

**Conclusiones**: esta revisión indica que la psicoeducación debe ser rutinariamente proporcionada a los miembros de la familia tan pronto como sea posible después del contacto con los servicios de salud. Se hacen sugerencias para un diseño óptimo de la intervención psicoeducativa y su implementación exitosa, y para futuras investigaciones para establecer el efecto mejorado de las sesiones de refuerzo, la práctica entre sesiones y el formato online.

**Referencia**: Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. J Clin Psychiatry. 2013;74(12): e1145-62. doi: 10.4088/JCP.12r08308.

# Intervenciones clínicas en mujeres con esquizofrenia: embarazo

**Objetivo**: un programa integral de tratamiento para la esquizofrenia debe incluir servicios a las mujeres en edad fértil que abordan la anticoncepción, el embarazo y los problemas posparto, así como una crianza de los hijos segura y efectiva. Para actualizar el conocimiento en estas áreas, se realizó un resumen de la literatura cualitativa y cuantitativa reciente.

**Método**: los términos de búsqueda "sexualidad", "anticoncepción", "embarazo", "posparto", "custodia" y "crianza" se introdujeron en PubMed, PsycINFO y SOCINDEX, junto con los términos "esquizofrenia" y "antipsicóticos". Se recuperaron las publicaciones en inglés para todos los años posteriores a 2000 y se hicieron más búsquedas en sus listas de referencias en un intento de llegar a una destilación de recomendaciones clínicas útiles.

**Resultados**: las principales recomendaciones a los proveedores de atención son las siguientes: tomar una historia sexual e iniciar una discusión sobre las relaciones íntimas y la anticoncepción con todas las mujeres diagnosticadas con esquizofrenia. Durante el embarazo, ajustar la dosis de antipsicóticos al estado clínico, vincular al paciente con los servicios de atención prenatal y ayudarla a prepararse para el parto. Hay ventajas y desventajas de la lactancia materna durante la medicación, y estos









necesitan una discusión a fondo. Durante el período posparto, se deben realizar visitas domiciliarias de salud mental. La crianza de los hijos es fundamental.

**Conclusión**: el tratamiento integral de la esquizofrenia en las mujeres significa recordar que todas las mujeres en edad fértil son nuevas madres potenciales.

**Referencia**: Seeman MV. Clinical interventions for women with schizophrenia: Pregnancy Acta Psychiatr Scand. 2013; 127(1):12-22. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01897.x. Epub 2012 Jun 21.

#### Intervenciones de actividad física

**Objetivo**: determinar los efectos de la actividad física sobre los síntomas depresivos (objetivo primario), los síntomas de la esquizofrenia, las medidas antropométricas, la capacidad aeróbica y la calidad de vida (objetivos secundarios) en las personas con enfermedad mental y explorar la heterogeneidad entre estudios.

**Fuentes de información**: se buscó desde el primer registro hasta 2013 en MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, PsycINFO, CINAHL, Embase, y the Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

Selección de estudios: Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios de adultos con diagnóstico de DSM-IV-TR, CIE-10 o diagnóstico clínico de una enfermedad mental distinta de la distimia o trastornos alimentarios. Las intervenciones incluyeron programas de ejercicio, asesoramiento sobre ejercicios, intervenciones de estilo de vida, tai chi o yoga físico. También se evaluó la calidad metodológica del estudio y el cumplimiento de la intervención con las directrices de la American College of Sports Medicine (ACSM).

**Extracción de datos y análisis**: dos investigadores extrajeron los datos. Los datos se agruparon utilizando metanálisis de efectos aleatorios. La meta-regresión se utilizó para examinar las fuentes de heterogeneidad entre estudios.

**Resultados**: se identificaron 39 ensayos elegibles. El metanálisis primario encontró un gran efecto de la actividad física sobre los síntomas depresivos (n = 20, diferencia de medias estandarizada (DME) = 0,80). El tamaño del efecto en las intervenciones de ensayo que cumplieron con las pautas de ACSM para el ejercicio aeróbico no difirió significativamente de aquellos que no cumplieron con estas pautas.

El efecto para ensayos con mayor calidad metodológica fue menor que el observado en ensayos con menor calidad metodológica (DME = 0,39 vs 1,35); Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se encontró un efecto importante en los síntomas de la esquizofrenia (DME = 1,0), se encontró un pequeño efecto para la antropometría (SMD = 0,24) y efectos moderados en la capacidad aeróbica (DME = 0,63) y calidad de vida (SMD = 0,64).

**Conclusiones**: la actividad física redujo los síntomas depresivos en personas con enfermedad mental. Se observaron efectos mayores en estudios de peor calidad metodológica. La actividad física redujo los síntomas de la esquizofrenia y mejoró las medidas antropométricas, la capacidad aeróbica y la calidad de vida de las personas con enfermedades mentales.









**Referencia**: Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2014;75(9):964-74. doi: 10.4088/JCP.13r08765.

# Efectos de intervenciones tempranas para psicosis en el uso de servicios de hospitalización

**Objetivos**: revisar y sintetizar la investigación disponible actual sobre si la intervención temprana para programas de psicosis reduce el uso de servicios de hospitalización.

Métodos: una revisión sistemática fue dirigida usando búsquedas de palabras clave en PubMed, Embase (Ovid), PsycINFO (ProQuest), Scopus, CINAHL (EBSCO), Social Work Abstracts (EBSCO), Social Science Citations Index (Web of Science), Sociological Abstracts (ProQuest), y Child Development & Adolescent Studies (EBSCO). Para su inclusión, los estudios tenían que estar en publicaciones revisadas por pares en inglés, analizando programas de intervención temprana usando una variante del tratamiento asertivo comunitario, con un grupo control / comparación, y con resultados sobre uso de servicios de hospitalización. El resultado primario extrajo número hospitalizado y N total. El resultado secundario extrajo medias y desviaciones estándar. Los datos se combinaron modelos de efectos aleatorios. El resultado primario fue la ocurrencia de cualquier hospitalización durante el tratamiento. Un resultado secundario fue el promedio de uso de días de hospitalización durante el periodo de tratamiento.

**Resultados**: se identificaron e incluyeron en el estudio 15 proyectos. Resultados de metanálisis apoyaron la ocurrencia con un efecto positiva de intervención para ambas medidas de resultados (cualquier hospitalización OR: 0.33 95% CI 0.18-0.63, uso de días de hospitalización SMD: -0.38, 95% CI -0.53 a -0.24). Hubo una significativa heterogeneidad de efecto en los estudios. Esta heterogeneidad es debida a un puñado de estudios con respuestas inusualmente positivas.

**Conclusión**: estos resultados sugieren que los programas de intervención temprana son superiores al estándar de cuidado, con respecto a reducir el uso de servicios de hospitalización. Un uso más amplio de estos programas puede prevenir la ocurrencia de admisión de pacientes que experimentan el inicio de síntomas psicóticos.

**Referencia**: Randall JR, Vokey S, Loewen H, Martens PJ, Brownell M, Katz A, Nickel NC, Burland E, Chateau D. A Systematic Review of the Effect of Early Interventions for Psychosis on the Usage of Inpatient Services. Schizophr Bull. 2015;41(6):1379-86. doi: 10.1093/schbul/sbv016. Epub 2015 Mar 5.

#### Factores de riesgo de suicidio en esquizofrenia

**Objetivo**: identificar factores de riesgo asociados con el suicidio de pacientes con esquizofrenia y proporcionar recomendaciones clínicas, que integran hallazgos de investigación en un consenso basado en evidencia y experiencia clínica.

**Método**: un equipo de trabajo formado por expertos y clínicos desarrolló consenso de forma iterativa a través de revisiones en serie usando el método Delphi. Los ítems iniciales de búsqueda se basaron en revisiones sistemáticas de la literatura publicados hasta junio de 2013.









Resultados: varios factores de riesgo aparecieron como implicados en el suicidio en esquizofrenia. Nuestros hallazgos indicaron que el riesgo de suicidio en esquizofrenia está principalmente relacionado con síntomas afectivos, historia de intentos de suicidios y el número de ingresos psiquiátricos. Otros factores de riesgo identificados vienen dados por una edad más joven, la cercanía del inicio en la enfermedad, edad más mayor en el inicio de la enfermedad, género masculino, abuso de sustancias y periodos durante o a continuación del alta psiquiátrica. Integrando la evidencia y la experiencia de los miembros del equipo de trabajo, se llegó a un consenso de 14 recomendaciones clínicas.

**Conclusión**: la identificación de factores de riesgo para el suicidio en individuos diagnosticados con esquizofrenia es imperativa para la mejora de la gestión clínica y el desarrollo de estrategias para reducir la incidencia del suicidio en la población. Este estudio proporciona una visión de conjunto de datos disponibles y recomendaciones clínicas en la identificación y gestión de los factores de riesgo antes mencionados.

**Referencia**: Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, Montes JM, Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2014;130(6) DOI: 10.1111/acps.12332.

# Perspectiva de recuperación en viviendas con base comunitaria

**Objetivo**: la vivienda estable es un derecho humano fundamental, y un elemento importante tanto para la recuperación en salud mental como la inclusión social entre las personas con trastorno mental grave. Este artículo muestra los hallazgos de un estudio sobre orientación de recuperación en servicios de vivienda comunitaria congregada estructurados, usando el Cuestionario de Autoevaluación de Recuperación (RSA) adaptado para vivienda (O'Connell, Tondora, Croog, Evans, & Davidson, 2005).

**Métodos**: los cuestionarios RSA se administraron a 118 residentes y proveedores de vivienda de 112 viviendas congregadas ubicadas en Montreal, Canadá.

**Resultados**: los residentes calificaron sus casas como significativamente menos orientadas a la recuperación de lo que lo hicieron los propietarios. Esto es contrario a estudios previos de servicios clínicos o Tratamiento Asertivo Comunitario donde las puntuaciones del RSA para personas usuarias eran significativamente más altas que las de los proveedores. Los hallazgos para ambos grupos sugieren la necesidad de mejorar en 5 o 6 factores de RSA. Mientras los propietarios favorecen la educación y entrenamiento en recuperación, y valoraban la experiencia y opinión de los residentes, emergieron vestigios de un modelo médico tradicional gobernando este alojamiento. Como el acuerdo entre los dos grupos que los residentes tenían pocas opciones en administración de casos, o en la creencia entre los propietarios de que los residentes eran incapaces de manejar sus síntomas.

Conclusiones e implicaciones para la práctica: este estudio demuestra que el RSA adaptado para la vivienda es una herramienta útil para crear perfiles de recuperación en los servicios residenciales. Los hallazgos ofrecen orientaciones prácticas sobre cómo promover la orientación a la recuperación en un alojamiento comunitario estructurado, así como un abordaje novedoso para alcanzar una comprensión común sobre lo que supone entre todas las partes implicadas.









**Referencia**: Piat M, Boyer R, Fleury MJ, Lesage A, O'Connell M, Sabetti J. Resident and proprietor perspectives on a recovery orientation in community-based housing. Psychiatr Rehabil J. 2015 Mar;38(1):88-95. doi: 10.1037/prj0000104. Epub 2015 Jan 5.

### **Entrenamiento Metacognitivo**

**Objetivo:** el objetivo de este artículo es hacer una revisión de estudios sobre la efectividad del Entrenamiento Metacognitivo (EMC) en pacientes con esquizofrenia para la reducción de síntomas psicóticos y sesgos cognitivos. Además, fueron analizadas otras variables como el funcionamiento social, percepción y funciones neurocognitivas.

**Método:** se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios sobre efectividad de EMC en bases de datos PubMed, EBSCO, Google Scholar, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y PsycINFO. La revisión incluyó 14 estudios publicados en los años 2009-2015, en los que el diseño del estudio hacia posible la comparación entre grupo EMC y grupo control.

**Resultados:** número combinado de pacientes en grupo EMC fue 354, y en grupo control, 355. El tamaño de muestra más grande se obtuvo por severidad de delirios (d < 0.23; 1 >), especialmente reducción de convicción y angustia por creencias de delirio. Un tamaño de efecto sobre reducción de síntomas negativa fue pequeño. Una muestra de efecto grande se observó para mejora de percepción (d < 0.45; 1.32 >). Impacto positivo de EMC en la severidad de sesgos cognitivos (d < 0.21; 0.83 >, especialmente saltos a conclusiones) y mejora de algunos aspectos de funciones neurocognitivas fueron observados (d < 0.2; 0.63 >). En pacientes de grupo EMC no hubo mejora en funcionamiento social. Estudios sucesivos muestran sostenibilidad en mejora de síntomas con una duración de al menos 6 meses.

**Conclusiones:** EMC es una forma efectiva de terapia en la reducción de delirios, sesgos cognitivos relacionados con la esquizofrenia y mejora de la percepción. Accesibilidad y sostenibilidad de los efectos terapéuticos relativamente fáciles indican que EMC puede ser usado de forma efectiva en la terapia de la esquizofrenia. Para mejorar la eficacia del entrenamiento, especialmente en el funcionamiento general de pacientes, puede considerarse combinarlo con otras formas de terapia.

**Referencia**: Pankowski D, Kowalski J, Gawęda L. The effectiveness of metacognitive training for patients with schizophrenia: A narrative systematic review of studies published between 2009 and 2015. Psychiatr Pol. 2016; 50(4): 787-803 DOI: http://dx.doi.org/10.12740/PP/59113.

### Terapia psicológica integrada en relación con la edad de pacientes en unidades de hospitalización

**Objetivo**: las personas mayores con esquizofrenia sufren a menudo discapacidades cognitivas, que afectan a su funcionamiento social. Hoy en día, sólo hay disponibles unos pocos abordajes terapéuticos para pacientes de mediana edad y mayores. La Terapia Psicológica Integrada (TPI) combina intervenciones neurocognitivas y sociales con abordaje de habilidades sociales. El objetivo de este estudio fue evaluar (1) si la TPI es efectiva en pacientes jóvenes (edad < 40 años) y pacientes de









mediana edad (edad > 40 años) y (2) si las condiciones de control (el tratamiento habitual o actividades grupales no definidas) revelan algún cambio en los resultados según la edad.

**Método**: un total de 15 estudios controlados de TPI con 632 pacientes con esquizofrenia fueron evaluados con un procedimiento metanaalítico estándar. Los estudios fueron categorizados en dos categorías etarias.

Resultados: el tamaño del efecto (TE) significativo mediano a grande fue evidente para la TPI independiente de la edad en un resultado global cognitivo, y el efecto global terapéutico (promedio de todas las variables). Los efectos TPI en pacientes de mediana edad fueron significativamente más grandes en el resultado cognitivo global, en neurocognición y en cognición social comparado con pacientes más jóvenes. Resultados opuestos pudieron observarse en las condiciones de control. Sólo los pacientes más jóvenes que participaban en el grupo control mostraron pequeñas pero significativas TE en esas variables, pero la mayoría de pacientes control de mediana edad no lo hicieron. Sin embargo, ninguna de esas diferencias en los grupos control fueron significativas entre las dos categorías etarias. Un análisis moderador no obtuvo evidencia de un impacto fuerte de variaciones TPI, lugar de la terapia, características del paciente, y rigor metodológico del diseño de la investigación.

**Conclusiones**: estos resultados apoyan la evidencia de la eficacia de TPI independiente de la edad. Los resultados indican además la necesidad de intervenciones psicológicas específicas orientadas a objetivas, para pacientes con esquizofrenia de mediana edad y mayores.

**Referencia**: Mueller DR, Schmidt SJ, Roder V. Integrated psychological therapy: effectiveness in schizophrenia inpatient settings related to patients' age. Am J Geriatr Psychiatry. 2013; 21(3):231-41. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.011.









## Algunos estudios sugieren que es eficaz

Intervenciones farmacológicas

## La medicina tradicional china para la esquizofrenia

**Objetivo**: analizar los informes de ensayos aleatorios de intervenciones de medicina tradicional china (MTC) para la esquizofrenia y producir una visión general de este tipo de actividad de investigación en esta área.

**Método**: se realizaron búsquedas en el Registro de ensayos de Cochrane Schizophrenia Group (enero de 2016), se seleccionaron todos los ensayos clínicos aleatorizados pertinentes y se extrajeron los datos de cada estudio. Finalmente, buscamos revisiones relevantes en la Biblioteca Cochrane.

**Resultados**: inicialmente se seleccionaron 423 artículos de los cuales se identificaron 378 estudios relevantes aleatorizados 35 341 participantes (tamaño promedio de estudio 94, SD 60). Había 7 hierbas usadas como medicina sola, 4 composiciones o extracciones, más de 144 mezclas de hierbas, y 7 principios de TCM reportados para la esquizofrenia. Las intervenciones no farmacológicas de la MTC incluyeron acupuntura y ejercicio. Los tratamientos más comúnmente evaluados son Ginkgo biloba, acupuntura, Wendan decocción, y Shugan Jieyu Cápsula. Existen 3 revisiones Cochrane directamente relevantes.

**Conclusiones**: la mayoría de los enfoques de tratamiento -y algunos de uso común- tienen sólo uno o dos ensayos pequeños pertinentes. Una cierta coordinación del esfuerzo ayudaría a asegurar que se llevaran a cabo ensayos aleatorios bien diseñados y de tamaño adecuado. Las revisiones sistemáticas deben realizarse en este campo, pero con títulos que tengan en cuenta la complejidad de la MTC.

**Referencia**: Deng H, Adams CE. Traditional Chinese medicine for schizophrenia: A survey of randomized trials. Asia Pac Psychiatry. 2017;9(1). doi: 10.1111/appy.12265.

#### Yoga para la esquizofrenia: una revisión sistemática y meta-análisis.

**Objetivo**: el objetivo de esta revisión fue revisar sistemáticamente y realizar el metanálisis de los efectos del yoga sobre los síntomas de la esquizofrenia, la calidad de vida, la función y la hospitalización en pacientes con esquizofrenia.

**Métodos**: MEDLINE / PubMed, Scopus, Cochrane Library, PsycInfo, e IndMED se examinaron a lo largo de agosto de 2012. Ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparan el yoga con el cuidado habitual o intervenciones no farmacológicas se analizaron cuando evaluaron los síntomas o la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia. La función cognitiva, la función social, la hospitalización y la seguridad se definieron como resultados secundarios. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta de riesgo de sesgo recomendada por el Grupo de Revisión Cochrane. Se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (SMD) y los intervalos de confianza del 95% (IC).

**Resultados**: se incluyeron cinco ECA con un total de 337 pacientes; 2 ECA tenían bajo riesgo de sesgo. Dos ECA compararon el yoga con la atención habitual; 1 ECA comparó el yoga con el ejercicio; Y 2 ECA









de 3 ramas compararon el yoga con la atención y el ejercicio habituales. No se encontró evidencia de efectos a corto plazo del yoga en comparación con la atención habitual en los síntomas positivos (SMD = -0,58; IC del 95%: -1,52 a 0,37; P = 0,23), o síntomas negativos (SMD = -0,59; IC del 95% 1,87 a 0,69, P = 0,36). Se encontró evidencia moderada de efectos a corto plazo sobre la calidad de vida en comparación con la atención habitual (DME = 2,28; IC del 95%: 0,42 a 4,14; P = 0,02). Estos efectos sólo estuvieron presentes en estudios con alto riesgo de sesgo. No se encontró evidencia de efectos a corto plazo sobre la función social (DME = 1,20; IC del 95%: -0,78 a 3,18; P = 0,23). Comparando el yoga con el ejercicio, no se encontró evidencia de efectos a corto plazo sobre los síntomas positivos (SMD = -0,35; IC del 95%: -0,75 a 0,05; P = 0,09), síntomas negativos (SMD = -0,28; IC del 95%: -1,42 a 0,86; P = 0,63), calidad de vida (SMD = 0,17; IC del 95%: -0,27 a 0,61; P = 0,45), o función social (DME = 0,20; IC del 95%: -0,27 a 0,67; P = 0,41). Sólo 1 ECA informó eventos adversos.

**Conclusiones**: esta revisión sistemática encontró sólo una evidencia moderada de los efectos a corto plazo del yoga sobre la calidad de vida. Como estos efectos no eran claramente distinguibles de sesgo y la seguridad de la intervención no estaba claro, no se puede hacer ninguna recomendación sobre el yoga como una intervención de rutina para los pacientes con esquizofrenia.

**Referencia**: Cramer H, Lauche R, Klose P, Langhorst J, Dobos G. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2013; 13:32. doi: 10.1186/1471-244X-13-32.

## Psicopatología y el peso corporal y la seguridad del tratamiento con topiramato-antipsicótico

**Objetivo**: realiza un metanálisis de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con topiramato con antipsicótico en la esquizofrenia. Fuentes de datos: PubMed / MEDLINE base de datos fueron buscados hasta el 5 de septiembre de 2015, utilizando las palabras claves topiramato y antipsico\* OR neurolept \* OR nombres de antipsicóticos específicos.

**Selección de estudios**: se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de tratamiento con topiramato antipsicótico en contratamiento versus placebo y tratamiento antipsicótico en curso en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

**Extracción de datos**: dos evaluadores extrajeron los datos. Se calcularon la diferencia de medias estandarizada (SMD), la diferencia de medias ponderada (ADM) y la razón de riesgo (RR) ± IC del 95%. Resultados: En 8 ECA, con una media ± DE 13,6 ± 4,9 semanas, 439 pacientes fueron asignados al azar a topiramato (100-400 mg / d) versus placebo (estudios = 7) o tratamiento antipsicótico en curso (ensayo = 1). Topiramato superó al comparador respecto a la psicopatología total (ensayos = 6, n = 269, DME = '0,57 [IC del 95%,' 1,01 a 0,14], P = 0,01), síntomas positivos (ensayos = 4, n = 190, SMD P = 0,01), síntomas negativos (ensayos = 4, n = 190, DME = '0,62 [IC del 95%, 1,13 a 0,10], P = 0,56 [IC del 95% 0,2) psicopatología general (ensayos = 3, n = 179, DMS = 0,69 [IC del 95%, 1,27 a 0,11], P = 0,02), peso corporal (ensayos = 7, n = 327, 3,14 kg [IC del 95%, 5,55 a 0,73], P = 0,01), y el índice de masa corporal (IMC) (ensayos = 4, n = 198, DMP = 1,80 [IC del 95%, 2,77 a 0,84], P = 0,0003). La eficacia del topiramato para la psicopatología total y los efectos de reducción de peso no fueron mediados / moderados por la duración del ensayo, la dosis de topiramato, el sexo, la edad, el estado de internación, la escala basal de Síndrome Positivo y Negativo o el IMC basal. Por el contrario, el









tratamiento con clozapina-topiramato moderó una mayor eficacia, pero menos pérdida de peso, en comparación con las combinaciones de topiramato- no clozapina antipsicóticos. La interrupción fue similar entre los grupos de topiramato y control (ensayos = 7, RR = 1,24 [IC del 95%, 0,76 a 2,02], P = 0,39). El topiramato sólo tiende a una mayor parestesia que el placebo (ensayos = 4, RR = 2,03 [IC del 95%, 0,99 a 4,18], p = 0,05).

**Conclusiones**: el tratamiento con topiramato-antipsicótico redujo significativamente la psicopatología total, positiva, negativa y general y el peso / IMC en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia, mientras que fue bien tolerado. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar y ampliar estos hallazgos.

**Referencia**: Correll CU, Maayan L, Kane J, Hert MD, Cohen D. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2016;77(6): e746-56. doi: 10.4088/JCP.15r10373.

## Antipsicóticos atípicos por vía oral para el tratamiento de pacientes adultos

**Introducción**: los metanálisis son una manera conveniente para que los médicos e investigadores revisen los datos relativos a las diferentes intervenciones. Los metanálisis pueden superar muchas de las limitaciones de los estudios individuales, a saber, el poder de detectar diferencias y ayudar a resolver los resultados de estudios inconsistentes.

Áreas cubiertas: este trabajo es una revisión de los metanálisis de antipsicóticos atípicos orales para el tratamiento de esquizofrenia, localizada a través de PubMed y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Un total de 91 metanálisis fueron identificados que incluyeron datos de resultado de eficacia para los 10 antipsicóticos atípicos disponibles en los EE.UU. (11 se centraron en clozapina, 17 para risperidona, 8 para olanzapina, 5 para quetiapina, 3 para ziprasidona, 10 para aripiprazol, 5 Para la paliperidona, 1 para la iloperidona, 0 para la asenapina o lurasidona, y otros 31 que se clasificaron de forma más amplia). Estos incluyen revisiones Cochrane y otros informes ejecutados de forma similar, así como análisis agrupados meta-marcados en PubMed como metanálisis.

**Opinión de expertos**: en general, hay heterogeneidad entre los antipsicóticos atípicos en términos de eficacia, con clozapina evidenciando superioridad consistente Sobre los antipsicóticos típicos, arrastrados por la olanzapina y la risperidona. Los metanálisis generalmente no apoyan las diferencias de eficacia entre los otros antipsicóticos atípicos comparados con los agentes típicos más antiguos. Aunque esta revisión se centra en la eficacia, otras consideraciones también son importantes, incluyendo las grandes diferencias de tolerabilidad entre todos los agentes y la necesidad de individualizar la elección de medicación basada en antecedentes de respuesta terapéutica, antecedentes de tolerabilidad y los valores y preferencias personales del individuo.

**Referencia**: Citrome L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(11):1545-73. doi: 10.1517/14656566.2011.626769.









## Brexpiprazole para la esquizofrenia y como complemento para el trastorno depresivo mayor

Una revisión sistemática de la eficacia y perfil de seguridad para este antipsicótico recién aprobado - ¿cuál es el número necesario para tratar, el número necesario para dañar y la probabilidad de ser útil?

**Objetivo**: describir la eficacia, tolerabilidad y seguridad de brexpiprazole para el tratamiento de la esquizofrenia y como complemento para el trastorno depresivo mayor (MDD).

**Fuentes de datos**: se accedieron a los ensayos pivotales de registro consultando http: //www.ncbi.nlm.nih. Gov / pubmed / y http://www.clinicaltrials.gov, para los términos de búsqueda 'brexpiprazole' o 'OPC-34712', y también consultando la base de datos comercial de EMBASE (Elsevier) para los resúmenes de carteles clínicos y preguntando al fabricante Para copias de carteles presentados en congresos.

Selección de estudios: todos los informes clínicos de los estudios fueron identificados.

Datos extracción: descripciones de los principales resultados y cálculo del número necesario para tratar (NNT) y el número necesario para dañar (NNH) para los resultados dicotómicos relevantes fueron extraídos de los informes de estudio disponibles y otras fuentes de información. Síntesis de los datos: Brexpiprazol es un nuevo agonista parcial del receptor D2 de la dopamina que recibió aprobación para el tratamiento de la esquizofrenia y para el uso adjunto para el tratamiento del MDD basado en un programa de desarrollo de ensayos clínicos que incluyó dos ensayos pivotales de Fase III de la monoterapia con brexpiprazol en la esquizofrenia aguda y dos ensayos pivotales de Fase III de brexpiprazol adjunto en el TDM agudo en pacientes que demostraron una respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva estándar. Además, se dispone de los resultados de un estudio de retirada controlado con placebo de 52 semanas de prevención / mantenimiento aleatorizado en pacientes con esquizofrenia. En estos ensayos, se administró brexpiprazol una vez al día y se tituló a dosis diana. La dosis recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia es de 2-4 mg / día y la de la MDD, 2 mg / día. El porcentaje de respondedores es de 45,5% frente a 31,0% para el placebo, lo que arroja un NNT de 7 (IC del 95%: 5-12), que reúne todos los datos disponibles para la dosis objetivo recomendada de brexpiprazol para la esquizofrenia aguda. En el ensayo de prevención / mantenimiento de la recaída, un número significativamente menor de pacientes recayeron en el grupo de brexpiprazol en comparación con el placebo (13,5% frente a 38,5%), resultando en un NNT de 4 (IC del 95% 3-8). Cuando los resultados de brexpiprazole 1, 2 y 3 mg de los dos ensayos MDD de fase III se agruparon, el 23,2% de los pacientes que recibieron brexpiprazol respondieron frente a 14,5% para el placebo, produciendo un NNT de 12 (IC del 95% 26). Brexpiprazole fue bien tolerado - para la esquizofrenia, las tasas de interrupción debido a un evento adverso (AE) fueron en general más bajos para los pacientes que recibieron brexpiprazole vs placebo, y para MDD un total de 3% de los pacientes tratados con brexpiprazole y 1% de los pacientes tratados con placebo Interrumpido debido a AEs, resultando en un NNH de 53 (95% IC 30-235). Aunque el AE más comúnmente observado en el etiquetado de los productos fue la acatisia (5,5% en los ensayos de esquizofrenia aguda y 8,6% en los ensayos MDD), las diferencias con el placebo fueron pequeñas, generando un NNH no significativo de 112 para los pacientes con esquizofrenia y una modesta NNH de 15 (IC 95% 11-23) para los pacientes con MDD. El aumento de peso a corto plazo es modesto; Sin embargo, más aberrantes con un aumento de> 7% del









peso corporal fueron evidentes en los estudios de seguridad de etiqueta abierta de 52 semanas. Los efectos sobre la glucosa y los lípidos fueron pequeños.

**Conclusiones**: los ensayos clínicos de brexpiprazol apoyan su eficacia en la dosis objetivo recomendada de 2-4 mg / día para el tratamiento de la esquizofrenia, y al mismo tiempo, la dosis objetivo recomendada de 2 mg / día como complemento a la medicación antidepresiva para el tratamiento de MDD. Se necesitan comparaciones cara a cara con otros agentes disponibles entre los pacientes con esquizofrenia y MDD en el "mundo real".

**Referencia**: Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic — what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed. International journal of clinical practice. 2015; 69:978-997.

### Intervenciones de ácido graso y vitamina en adultos

Los enfoques psicofarmacológicos actuales para reducir la fenomenología psicótica en la esquizofrenia se asocian con efectos adversos incluyendo efectos secundarios extrapiramidales y metabólicos. Teniendo en cuenta los datos emergentes sobre las intervenciones de suplementos nutricionales en la esquizofrenia que no son totalmente coherentes, nuestro objetivo fue revisar los estudios existentes centrados en las intervenciones de ácidos grasos y vitaminas y resumir la evidencia actual sobre tales suplementos nutricionales en la esquizofrenia. Se realizaron búsquedas en las bases de datos digitales (ScienceDirect, Scopus, SpringerLINK, PubMed / Medline) para estudios relevantes relacionados con las intervenciones de suplementos de ácidos grasos y vitaminas en el tratamiento de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia hasta febrero de 2015. En general, había más estudios sobre ácidos grasos sobre suplementos vitamínicos en pacientes con esquizofrenia. Hubo más resultados positivos en apoyo de la suplementación de ácidos grasos en comparación con la suplementación con vitaminas en el contexto de características específicas de intervención (dosis de suplementos de nutrientes, intervenciones nutricionales individuales versus combinadas, antipsicóticos específicos), características del sujeto (edad avanzada, Niveles de ácidos grasos poliinsaturados, antipsicóticos específicos) y los resultados clínicos (mejoría de los síntomas psicóticos y / o efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos). Sin embargo, las investigaciones de ambas modalidades de suplementación estuvieron limitadas por tamaños de muestra de estudio relativamente pequeños, duración corta del estudio, lo que impidió una mayor segmentación del impacto en subtipos más diversos de pacientes y perfiles de síntomas. Estudios futuros pueden considerar el examen de muestras más grandes durante un período de tiempo más largo, el reclutamiento de sujetos más jóvenes con menor duración de la enfermedad, el examen de diferentes características clínicas, incluidos los dominios cognitivos específicos, y el uso de intervenciones nutricionales individuales o combinadas.

**Referencia**: Chia SC, Henry J, Mok YM, Honer WG, Sim K. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence. J Neural Transm (Vienna). 2015;122(12):1721-32. doi: 10.1007/s00702-015-1451-z.









## Eficacia y seguridad del extracto de Ginkgo biloba como terapia complementaria

Nuestro estudio consistió en revisar y evaluar la eficacia y seguridad del extracto de Gb (EGb) como terapia adyuvante de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia crónica. Se realizaron búsquedas en Pubmed / Medline, Embase, PsycINFO, la biblioteca Cochrane, y especialmente en las bases de datos periódicas chinas. Finalmente, se incluyeron ocho ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ECA) de 1033 pacientes, con 571 casos en grupo EGb y 462 en placebo. El resultado mostró que EGb tenía una diferencia significativa en la mejora de los síntomas totales y negativos de la esquizofrenia crónica como terapia adyuvante de los antipsicóticos. Por lo tanto, la terapia de EGb más antipsicóticos podría ser más eficaz. Aunque los estudios que describen las reacciones adversas no mostraron diferencia alguna entre el grupo EGB y el grupo placebo en las puntuaciones totales medias de la Escala de Síntomas Emergentes del Tratamiento (TESS) o la Escala de Evaluación de los Efectos Secundarios Extrapiramidales (RSESE), los resultados de los subescalonamientos variaron en diferentes estudios. Además, la gravedad de los efectos secundarios de EGb podría estar relacionada con su dosis diaria. Por lo tanto, la seguridad de la terapia EGb en el tratamiento de la esquizofrenia crónica podría necesitar más pruebas. Y todos estos ocho juicios se llevaron a cabo en China; Por lo tanto, los resultados podrían limitarse a la raza y necesitamos más estudios de alta calidad de multicéntrico y ensayos clínicos aleatorios doble ciego para comparar, analizar y confirmar los hallazgos adicionales.

**Referencia**: Chen X, Hong Y, Zheng P. Efficacy and safety of extract of Ginkgo biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. Psychiatry Res. 2015 Jul 30;228(1):121-7. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.026.

#### Medicamento antipsicótico para el episodio temprano de esquizofrenia

El tratamiento a largo plazo con medicamentos antipsicóticos en episodios tempranos de trastornos del espectro de esquizofrenia es común, pero los efectos a corto y largo plazo sobre la enfermedad no están claros. Ha habido numerosas sugerencias de que las personas con episodios tempranos de esquizofrenia parecen responder de manera diferente que aquellos con múltiples episodios anteriores.

**Objetivos**: evaluar los efectos del tratamiento con medicamentos antipsicóticos en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia en los primeros episodios.

**Estrategia de búsqueda**: se realizaron búsquedas en el registro del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (julio de 2007), así como referencias. De los estudios incluidos. Se estableció contacto con los autores de los estudios para obtener más información.

**Criterios de selección**: estudios con una mayoría de episodios de espectro de esquizofrenia en el primer y segundo episodios que comparan el tratamiento con medicamentos antipsicóticos iniciales con placebo, medio o tratamiento psicosocial. Evaluó los registros de 681 estudios, de los cuales cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión. John Rathbone del Grupo de la Esquizofrenia nos apoyó con la extracción de datos. Se calcularon los coeficientes de riesgo (RR) y sus intervalos de confianza









(IC) del 95% cuando fue posible. Para los datos continuos, se calculó la diferencia de medias (MD). Se calcularon los números necesarios para tratar / dañar (NNT / NNH) donde sea apropiado.

Resultados principales: cinco estudios con un N= 998 combinado cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro estudios (N = 724) proporcionaron dejar los primeros datos del estudio y los resultados sugirieron que los individuos tratados con un medicamento antipsicótico típico tienen menos probabilidades de abandonar el estudio que los tratados con placebo (Clorpromazina: 3 ECA N = 353, RR 0,4 CI 0,3 1, NNT 3,2, flufenaxina: 1 RCT N = 240, RR 0,5 CI 0,3 a 0,8, NNT 5, Tioridazina: 1 RCT N = 236, RR 0,44 Cl 0,3 a 0,7, NNT 4,3, trifulperazina: 1 RCT N = 94, RR 0,96 Cl 0,3 a 3,6). Dos estudios (Cole 1964, mayo de 1976) aportaron datos para la evaluación de los efectos secundarios y presentaron un patrón general de efectos secundarios más frecuentes entre los individuos tratados con medicamentos antipsicóticos típicos en comparación con el placebo. Rappaport 1978 sugirió una mayor tasa de rehospitalización para aquellos que recibieron clorpromazina en comparación con placebo (N = 80, RR 2,29 IC 1,3 a 4,0, NNH 2,9). Sin embargo, es probable que una mayor deserción en el grupo de placebo haya introducido un sesgo de supervivencia en esta comparación, ya que esta diferencia se vuelve no significativa en un análisis de sensibilidad en participantes con intención de tratar (N = 127, RR 1,69 CI 0,9 a 3,0). Un estudio (mayo de 1976) aporta datos a una comparación de la trifluoperazina con la psicoterapia sobre la salud a largo plazo en favor del grupo de la trifluoperazina (N = 92, MD 5,8 CI 1,6 a 0,0); Sin embargo, los datos de este estudio también es probable que contengan sesgos debido a la selección y desgaste. Un estudio (Mosher 1995) aporta datos a una comparación de la medicación antipsicótica típica con el tratamiento psicosocial en las medidas de resultado de seis semanas de la psicopatología global (N = 89, DM 0,01 Cl -0,6 a 0,6) y la mejora global (N = 89, 0,03 Cl -0,5 a 0,4), lo que indica que no hay diferencias entre grupos. En general, hay pocos datos utilizables en los pocos estudios que cumplen los criterios de inclusión.

Conclusiones de los autores: con sólo unos pocos estudios que cumplen los criterios de inclusión y con pocos datos utilizables en estos estudios, no es posible llegar a conclusiones definitivas. El patrón preliminar de evidencia sugiere que las personas con episodios tempranos de esquizofrenia tratados con medicamentos antipsicóticos típicos tienen menos probabilidades de abandonar el estudio temprano, pero tienen más probabilidades de experimentar efectos secundarios relacionados con la medicación. Los datos son demasiado escasos para evaluar los efectos de la medicación antipsicótica sobre los resultados en el episodio temprano de esquizofrenia.

**Referencia**: Belgamwar RB, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD006622. doi: 10.1002/14651858.CD006622.pub2.

## Aripiprazol en niños y adolescentes con esquizofrenia

El aripiprazol es un antipsicótico atípico que fue aprobado, relativamente recientemente, para su uso en adolescentes con esquizofrenia. Objetivo: El objetivo fue discutir los problemas de eficacia y tolerabilidad del aripiprazol en adolescentes con esquizofrenia. Método: Una búsqueda Medline identificó sólo tres estudios y un análisis post hoc para uno de ellos, en relación con el uso de aripiprazol en adolescentes con esquizofrenia. Finalmente, uno de los estudios fue excluido debido al pequeño número de casos tratados con aripiprazol. Resultados: Basándose en la evidencia clínica,









incluidos los datos de dos ensayos clínicos a corto plazo y un análisis post-hoc de uno de los estudios mencionados, el aripiprazol parecía generalmente seguro y bien tolerado en niños y adolescentes. El aripiprazol en dosis de 10 a 30 mg / día fue más eficaz en la mejora de los síntomas (incluyendo la hostilidad) de la esquizofrenia que el placebo. Se asoció con un número bajo y una intensidad leve a moderada de eventos adversos y sin hallazgos clínicamente relevantes en ECGs, signos vitales y pruebas clínicas de laboratorio. Los eventos adversos más comunes fueron trastorno extrapiramidal, somnolencia y temblor. También es poco probable que el aripiprazol esté asociado con hiperprolactinemia y un aumento de peso clínicamente significativo. Conclusión: Existe escasa información para evaluar el uso de aripiprazol en la esquizofrenia de inicio precoz, debido a la falta de estudios publicados. Los resultados alentadores iniciales proporcionan un mayor apoyo y señalan la necesidad de una investigación sistemática sobre la eficacia y la tolerabilidad del aripiprazol en pacientes pediátricos que padecen esquizofrenia.

**Referencia**: Argyriou E, Petroggona M, Charitak S, Belivanaki M, Giannakopoulos G, Kolaitis G. Aripiprazole in children and adolescents with schizophrenia. Current Psychopharmacology. 2012; 1:117-121.

## Aumento antipsicótico con modafinil o armodafinil para síntomas negativos de esquizofrenia

Realizamos una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) de aumento de modafinil o armodafinil (ar / mod) en la esquizofrenia. Se realizaron búsquedas en PubMed, registros de ensayos clínicos, listas de referencias y otras fuentes para ECA de grupo paralelo, controlados con placebo. Nuestra variable de resultado primaria fue el efecto de ar / mod sobre los resultados de los síntomas negativos. Ocho ECA (N = 372 agrupados, duración media, 8 semanas) cumplieron con los criterios de selección. Ar / mod (200 mg / día) atenuó significativamente los índices de síntomas negativos (6 ECA, N = 322, diferencia de medias estandarizada [DME], -0,26; IC del 95%: -0,48 a -0,04). Este hallazgo se mantuvo similar en todos los análisis de sensibilidad, excepto en un análisis de sensibilidad - cuando se excluyó el único ECA en pacientes agudos, el resultado ya no era estadísticamente significativo (DME, -0,17; IC del 95%: -0,51 a 0,06). La ventaja absoluta para ar / mod fue pequeña: sólo 0,27 puntos en la PANSS-N (6 ECA), (7 ECAs, N = 342, DME, -0,23; IC del 95%, -0,45 a -0,02), pero no influyó en las puntuaciones de los síntomas positivos (5 ECA, N = 302, diferencia de medias, -0,58, IC del 95%, -1,71 a 0,55). Aunque los datos fueron limitados, la cognición, la fatiga, la somnolencia diurna, los eventos adversos y las tasas de abandono no difirieron significativamente entre los grupos ar / mod y placebo. Los modelos de efectos fijos y aleatorios produjeron resultados similares. El sesgo de publicación no pudo ser probado. Se concluye que ar / mod (200 mg / día) es seguro y bien tolerado en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia. Ar / mod reduce los síntomas negativos con un pequeño tamaño de efecto; La ventaja absoluta es también pequeña, y la ventaja desaparece cuando se tratan pacientes con enfermedades crónicas o aquellos con una alta carga de síntomas negativos. Ar / mod no beneficia ni empeora otras dimensiones de los síntomas en la esquizofrenia.

**Referencia**: Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of









randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2015 Jan; 60:14-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.013.

## Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antagonistas de los receptores de la serotonina 5-HT3 como tratamientos innovadores antipsicóticos

El tratamiento antipsicótico es el pilar del tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, a pesar del uso óptimo de fármacos antipsicóticos, muchos pacientes con esquizofrenia continúan exhibiendo síntomas residuales positivos, negativos, cognitivos y otros. Se han estudiado varias estrategias de potenciación de antipsicóticos utilizando agentes potenciadores no antipsicóticos; 2 innovadoras clases de fármacos examinados han sido antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antagonistas del receptor 5-HT3 de la serotonina. El metanálisis de los estudios con NSAID en pacientes con esquizofrenia con síntomas positivos (8 ensayos controlados aleatorios [ECAs], combinados con N = 774) muestra que el aumento de AINES se asocia con una disminución significativa en las puntuaciones de síntomas positivos (diferencia de medias estandarizada = 0,19), Sin cambios significativos en los índices de síntomas negativos o totales. El metanálisis de los estudios con antagonistas 5-HT3 en pacientes con esquizofrenia estable (6 ECAs, agrupados en N = 311) muestra que el aumento del antagonista 5-HT3 se asocia con una reducción significativa del síntoma negativo (SMD = 1.10), psicopatología general (SMD = 0.70) Y síntomas totales (SMD = 1,03) sin reducción en las puntuaciones de síntomas positivos. Ni el AINES ni el aumento del antagonista 5-HT3 aumentan la tasa de deserción. Mientras que los beneficios con el aumento de AINES son, quizás, demasiado pequeños para ser clínicamente significativos, el aumento antipsicótico con antagonistas 5-HT3 puede ser una posible estrategia para reducir los síntomas negativos persistentes en la esquizofrenia. Ambos campos de investigación requieren mayor investigación.

**Referencia**: Andrade C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and 5-HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists as innovative antipsychotic augmentation treatments for schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2014 Jul;75(7): e707-9. doi: 10.4088/JCP.14f09292.

## Pimozide para esquizofrenia o psicosis relacionadas

Antecedentes: pimozide, formulado en la década de 1960, sigue siendo promocionado para el cuidado de personas con esquizofrenia o psicosis relacionadas, así como para trastorno delirante. Ha sido asociado con cardiotoxicidad y muerte súbita no explicada. Ahora se requiere monitorización electrocardiográfica antes y durante su uso.

**Objetivos**: revisar los efectos de pimozide para personas con esquizofrenia o psicosis relacionadas en comparación con placebo, no tratamiento u otra medicación antipsicótica. Un objetivo secundario fue examinar los efectos de pimozide para personas con trastorno delirante.

**Métodos de búsqueda**: buscamos en el Registro del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane (28 de junio de 2013). Criterios de selección: Buscamos todos los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) relevantes que comparasen pimozide con otros tratamientos.









Recogida de datos y análisis: trabajando independientemente, inspeccionamos citas, pedimos artículos y, entonces, re-inspeccionamos y evaluamos la calidad de los estudios y de los datos extraídos. Para los datos dicotómicos homogéneos, calculamos el riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza (CI) del 95% y las diferencias medias (MDs) para los datos continuos. Excluimos los datos si la pérdida en el seguimiento fue mayor al 50%. Evaluamos el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y usamos GRADE ora valorar la calidad de la evidencia.

Resultados principales: incluimos 32 estudios en total: entre los cinco estudios que comparaban pimozide con placebo, solo uno aportaba datos de recaída de estado global, para lo cual no hubo diferencias entre los grupos a medio plazo (1 RCT, n= 20, RR 0.22 CI 0.03 a 1.78, evidencia de muy baja calidad). Ninguno de los 5 estudios aportó datos sobre la no mejoría o sobre síntomas de primer rango en el estado mental. Los datos sobre síntomas extrapiramidales no demostraron diferencias entre grupos para parkinsonismo (rigidez) a corto plazo (1 RCT, n= 19, RR 5.50 CI 0.30 a 101.28, evidencia de muy baja calidad) o a medio plazo (1 RCT, n= 25, RR 1-33 CI 0.14 a 12.82, evidencia de muy baja calidad), o para parkinsonismo (tremor) a medio plazo (1 RCT, n= 25, RR 1 Cl 0.2 a 4.95, evidencia de muy baja calidad). No se informó de ningún dato sobre calidad de vida a medio plazo. De los 26 estudios que comparaban pimozide con cualquier antipsicótico, siete estudios arrojaban datos de recaídas del estado global a medio plazo, para los cuales no se apreció diferencias (7 RCTs, n= 227, RR 0.82 CI 0.57 a 1.17, evidencia de calidad moderada). Los datos de un estudio no demostraban diferencias en estado mental (no mejoría) a medio plazo (1 RCT, n= 23, RR 1.09 CI 0.08 a 15.41, evidencia de muy baja calidad); otro estudio no mostraba diferencias en la presencia de síntomas de primer rango a pedio plazo (1 RCT, n= 44, RR 0.53 CI 0.25 a 1.11, evidencia de baja calidad). Los datos de síntoma extrapiramidales no mostraron diferencias entre grupos para parkinsonismo (rigidez) a corto plazo (6 RCTs, n= 186, RR 1.21 CI 0.71 a 2.05, evidencia de baja calidad) o medio plazo (5 RCTs, n= 219, RR 1.12 CI 0.24 a 5.25, evidencia de baja calidad) o para parkinsonismo (tremor) a medio plazo (4 RCTs, n= 174, RR 1.46 CI 0.68 a 3.11, evidencia de muy baja calidad). Ningún dato informó de calidad de vida a medio plazo. En el único estudio que comparaba pimozide más cualquier antipsicótico contra el mismo antipsicótico, se notificaron significativamente menos recaídas en el grupo con pimozide a medio plazo (1 RCT, n= 69, RR 0.28 CI 0.95 a 0.50, evidencia de baja calidad). No se informó de ningún dato para variables de estado mental o de síntomas extrapiramidales (EPS). Los datos de las puntuaciones de calidad de vida fueron sesgados, que no se incluyeron en el metanálisis, pero se presentaron de forma separada. Dos estudios compararon pimozide más cualquier antipsicótico contra antipsicótico más placebo; ningún estudio informó de datos sobre las variables de interés aparte de parkinsonismo a medio plazo y calidad de vida usando la Escala de Funcionamiento Específico de Nivel (SLOF); sin embargo, los datos fueron sesgados. Solo un estudio comparó pimozide más cualquier antipsicótico contra antipsicóticos más antipsicótico; no se informó de variables de interés de estado mental o estado global. Se aportaron datos sobre parkinsonismo (rigidez y tremor) usando la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS); sin embargo, estos datos eran sesgados.

Conclusiones de los autores: aunque los defectos de los datos son evidentes, existe suficiente consistencia general sobre diferentes variables y escalas como para confirmar que pimozide es una droga con una eficacia similar a esa otra, más comúnmente usada, como es la clorpromazina, para personas con esquizofrenia. Ningún dato apoya ni refuta su uso en aquellos con trastorno delirante.









**Referencia**: Mothi M, Sampson S. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(11):CD001949. doi: 10.1002/14651858.CD001949.pub3.

#### Estimulación transcraneal con corriente directa para el tratamiento de los síntomas refractarios

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico grave y frecuente. A pesar de la medicación antipsicótica, hasta un 30% de los pacientes con esquizofrenia siguen refiriendo síntomas resistentes al tratamiento e incapacitantes. L estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) se ha propuesto como un método novedoso para aliviar estos síntomas. Aquí revisamos los estudios de Marine Mondino investigando los efectos de la tDCS sobre los síntomas, la cognición, la actividad cerebral y la plasticidad cortical en los pacientes con esquizofrenia. Aportamos una visión general comprensible y actualizada del uso de la tDCS en esquizofrenia. Más específicamente, presentamos los efectos de la tDCS sobre los síntomas de esquizofrenia resistentes al tratamiento. Informamos de que la tDCS aplicada sobre regiones fronto-temporales redujo las alucinaciones auditivas con una media del 34% de reducción de síntomas. Además, la tDCS aplicada sobre ambas cortezas prefrontales reduce los síntomas negativos y la catatonía. Discutimos la necesidad de ulteriores estudios controlados por simulación para confirmar estos hallazgos. Segundo, presentamos el impacto de la tDCS sobre las funciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia. Se ha informado de efectos positivos de la tDCS sobre el aprendizaje, la memoria de trabajo, atención y monitoreo de estímulos. Tercero, revisamos los efectos de la tDCS sobre la actividad cerebral en pacientes con esquizofrenia. Aunque solo algunos estudios investigaron los efectos de la tDCS usando técnicas de neuroimagen, estos estudios son útiles para identificar los mecanismos de acción de la tDCS en esquizofrenia. Cuarto, presentamos estudios con tDCS sobre plasticidad cortical que muestran plasticidad cortical reducida en pacientes con esquizofrenia que la tDCS puede modular beneficiosamente. Por último, discutimos aspectos de seguridad de la tDCS en pacientes con esquizofrenia y direcciones potenciales para mejorar la eficacia para estas poblaciones clínicas.

**Referencia**: Mondino M, Brunelin J, Palm U, Brunoni AR, Poulet E, Fecteau S. Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Refractory Symptoms of Schizophrenia. Current Evidence and Future Directions. Curr Pharm Des. 2015;21(23):3373-83.

## Tratamiento farmacológico de los síntomas negativos

El tratamiento efectivo de los síntomas negativos es una de las más importantes necesidades no satisfechas en los trastornos esquizofrénicos. Debido a que la evidencia de los tratamientos farmacológicos actuales no es clara, los autores revisan los hallazgos publicados hasta la fecha buscando en PubMed con las palabras clave síntomas negativos, antipsicóticos, antidepresivos, componentes glutamatérgicos, monoterapia y terapia suplementaria e identificando otros artículos en las referencias de las publicaciones encontradas. Los hallazgos presentados se centran principalmente en los resultados de metanálisis. La evidencia de la eficacia de las medicaciones actuales es difícil de evaluar debido a problemas metodológicos y a resultados inconsistentes. En general, los antipsicóticos de segunda generación (SGAs) no parecen tener una buena eficacia sobre los síntomas negativos,









aunque algunos muestran mejor eficacia que los de primera generación, algunos de los cuales demostró ser eficaz para síntomas negativos. Ensayos específicos sobre síntomas negativos predominantes persistentes son raros y solo se han hecho con algunos SGAs. Más a menudo, los ensayos sobre, de alguna forma, síntomas negativos persistentes evalúan estrategias de complementación al tratamiento antipsicótico en curso. Estos estudios, la mayoría con antidepresivos modernos, han demostrado alguna eficacia. Algunos ensayos con muestras pequeñas han evaluado tratamientos complementarios con componentes glutamatérgicos, como el amino ácido natural glicina y la D-serina o nuevos componentes farmacológicos. Los resultados son poco consistentes, aunque la eficacia general de los resultados parece ser positiva. Los inconsistentes e insatisfactorios resultados pueden ser parcialmente explicados por problemas metodológicos. Estos problemas necesitan ser resueltos en el futuro, y los autores proponen algunas posibles soluciones. Se necesita más investigación para identificar tratamientos efectivos para los síntomas negativos de la esquizofrenia.

**Referencia**: Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015;265(7):567-78.

## Polifarmacia para contrarrestar los efectos secundarios no-motores inducidos por los antipsicóticos

**Objetivo:** en contraste con los efectos secundarios extrapiramidales inducidos por antipsicóticos, para medicaciones concomitantes que contrarresten los efectos secundarios no-motores los datos son limitados en esquizofrenia. Por ello, llevamos a cabo una revisión sistemática que sintetice la evidencia sobre el manejo con polifarmacia de los efectos secundarios no-motores inducidos por antipsicóticos.

**Métodos:** los siguientes términos se incluyeron en una búsqueda sistemática de EMBASE, MEDLINE, PubMed, PsycINFO y la Cochrane Library: (esquizofrenia y adyuvante) o (esquizofrenia y potenciación) o (esquizofrenia y combinación) o (esquizofrenia y polifarmacia) o (esquizofrenia y politerapia). Como término final, para cada búsqueda, se añadieron los siguientes efectos adversos como potenciales dianas de la polifarmacia: diabetes, dislipemia, metabólico, obesidad, ganancia de peso, disfunción sexual, prolactina, hipotensión y sedación (última búsqueda: diciembre de 2011). Se incluían los estudios si (1) se realizaban sobre sujetos con un diagnóstico de esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados con la esquizofrenia, y (2) informaban de la reducción de efectos adversos no-motores relacionados con antipsicóticos usando medicaciones concomitantes como variable de resultado primaria. Se realizaron referencias cruzadas de los artículos identificados.

**Resultados:** de la lista inicial de 2051 artículos, 113 estudios reunieron los criterios de inclusión. De estos, respectivamente, nueve, cinco, dos, dos y dos ensayos controlados aleatorizados doble ciego (DBRCTs) mostraban la eficacia como adyuvantes de la metformina, topiramato, aripiprazol, reboxetina y sibutramina para contrarrestar los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos. Estos estudios duraron entre 6 y 16 (media, 11) semanas, con un número de participantes de 15 a 207 (media, 56). Un DBRCT y tres ensayos abiertos demostraron que aripiprazol como concomitante fue eficaz para la hiperprolactinemia inducida por otro antipsicótico. El sildenafilo ha sido informado para mejorar la disfunción sexual en un DBRCT y un ensayo clínico abierto.









**Conclusión:** aunque los costes de drogas adicionales, interacciones y efectos secundarios de las medicaciones concomitantes por sí mismas deben ser cuidadosamente tomadas en cuenta y se necesitan más estudios, la polifarmacia que pretende la reducción de los efectos adversos no-motores inducidos por antipsicóticos puede justificar su consideración clínica individual.

**Referencia**: Mizuno Y, Uchida H, Suzuki T, Fleischhacker WW, Mimura M. Polypharmacy to counteract antipsychotic-induced non-motor side effects: A systematic review. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012; 15:126-126.

## Seguridad y tolerabilidad de los inyectables de larga duración contra los antipsicóticos orales

**Objetivo**: pretendemos evaluar si los antipsicóticos inyectables de larga duración (LAIs), que se empiezan como estrategia de carga o solapándose con antipsicóticos orales (OAPs) y que no pueden ser interrumpidos inmediatamente, se asocian con mayores asuntos de seguridad/tolerabilidad que los OAPs.

Método: revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (RCTs) que comparan LAIs y OAPs, incluyendo solo pares LAI-OAP del mismo OAP (permitiendo risperidona oral y paliperidona como comparadores para cada risperidona o paliperidona como LAI). La variable de resultado primaria fue la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos. Las secundarias incluyeron eventos adversos serios, muerte, ≥1 evento adverso y tasas de eventos adversos individuales.

Resultados: a lo largo de 16 RCTs (n= 4902, edad media= 36.4, hombres= 65.8%, esquizofrenia= 99.1%) se informó de 119 resultados de eventos adversos, se informó de 55 (46.2%) eventos adversos en ≥2 estudios permitiendo un metanálisis formal. De todos los 119 eventos adversos informados, LAIs y OAPs fueron similares respecto a la frecuencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos, eventos adversos serios, muerte por cualquier causa y muerte por causas que excluyen accidente o suicidio. Comparados con los OAPs, los LAIs se asociaron con significativamente más acinesia, cambios en el colesterol de baja densidad y ansiedad. Al contrario, los LAIs se asociaron con significativamente menos cambios en la prolactina.

**Conclusión**: los LAIs y los OAPs no difieren ni en los eventos adversos serios ni en >90% de los individuales. Sin embargo, son necesarios más estudios centrados en las frecuencias de los eventos adversos y la severidad y el curso temporal asociado con las formulaciones LAI contra los OAP del mismo antipsicótico. Además, se requieren datos de eventos adversos de los LAIs tras parar el solapamiento con el tratamiento antipsicótico oral.

**Referencia**: Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. Schizophr Res. 2016;176(2-3):220-30. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.018.









## Decanoato de flupentixol (depot) para esquizofrenia u otros trastornos psicóticos similares

**Antecedentes**: las inyecciones depot de larga duración de drogas como el decanoato de flupentixol son extensamente usadas como un intento de tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia.

**Objetivos**: evaluar los efectos del decanoato de flupentixol en comparación con placebo, los antipsicóticos orales y otras preparaciones neurolépticas depot para personas con esquizofrenia y otras enfermedades mentales severas, en términos de resultados clínicos, sociales y económicos.

**Métodos de búsqueda**: identificamos ensayos relevantes buscando en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane en marzo de 2009 y, más tarde, para esta actualización, se hizo una búsqueda en abril de 2013. El registro se basa en búsquedas regulares de CINAHL, EMBASE, MEDLINE y PsycINFO. Las referencias de todos los estudios identificados se inspeccionaros en la búsqueda de más ensayos. Contactamos con compañías farmacéuticas importantes, agencias de aprobación de fármacos y con autores de ensayos para información adicional.

**Criterios de selección**: todos los ensayos controlados aleatorizados que se centraran en personas con esquizofrenia o similares trastornos psicóticos donde el decanoato de flupentixol se comparase con placebo u otro antipsicótico fue incluido. Se consideraron todos los resultados clínicamente relevantes.

Recogida de datos y análisis: los autores seleccionaron de forma independientemente los estudios, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Para los datos dicotómicos calculamos las "risk ratios" (RR) con un intervalo de confianza (CI) del 95% usando un modelo de efectos fijos. El análisis fue por intención de tratar. Reunimos los datos continuos normales usando la diferencia media (MD) y los CIs al 95% usando un modelo de efectos fijos. Presentamos datos a escala solo para esas herramientas que alcanzaron los niveles pre-especificados de calidad. Creamos usando GRADE, tablas resumen de hallazgos y evaluamos el riesgo de sesgos para los estudios incluidos.

Resultados principales: la revisión incluye actualmente 15 ensayos controlados aleatorizados con 626 participantes. Ningún ensayo comparaba decanoato de flupentixol con placebo. Un pequeño estudio comparaba decanoato de flupentixol con un antipsicótico oral (penfluridol). Solo se informó de dos resultados a partir de este estudio, y no demostró diferencias claras entre las dos preparaciones en lo que se refiere a abandono precoz del estudio (n=60, 1 RCT, RR 3.00, CI 0.33 a 27.23, evidencia de muy baja calidad) y necesidad de medicación anticolinérgica (1 RCT, n= 60, RR 1.19, CI 0.77 a 1.83, evidencia de muy baja calidad). Diez estudios comparaban decanoato de flupentixol con otras preparaciones depot, aunque no todos ellos informaban de todos los resultados de interés. No hubo diferencias significativas entre los depots para los resultados como recaídas a medio plazo (n= 221, 5 RCTs, RR 1.30, CI 0.87 a 1.93, evidencia de muy baja calidad) ni mejoría clínica corto plazo (n= 36, 1 RCT, RR 0.67, Cl 0.36 a 1.23, evidencia de baja calidad). No hubo diferencias en número de participantes que abandonaran precozmente el estudio a corto/medio plazo (n= 161, 4 RCTs, RR 1.23, Cl 0.76 a 1.99, evidencia de baja calidad) ni en número de los que precisaron medicación anticolinérgica a corto/medio plazo (n= 102, 3 RCTs, RR 1.38, CI 0.75 a 2.25, evidencia de baja calidad). Tres estudios en total compararon altas dosis (100 a 200 mg) de decanoato de flupentixol con las dosis estándar (alrededor de 40) por inyección. Dos ensayos encontraron las recaídas a medio plazo (n= 18, 1 RCT, RR 1.00, CI 0.27 a 3.69, evidencia de baja calidad) similares entre los dos grupos. Sin embargo, las personas que recibieron dosis altas tuvieron resultados ligeramente más favorables en resultados del estado









mental a medio plazo en la BPRS (n= 18, 1 RCT, MD -10.44, CI -18.70 a -2.18, evidencia de baja calidad). Tampoco hubo diferencias significativas en el uso de anticolinérgicos para manejar los efectos secundarios a corto plazo (2 RCTs, n= 47, RR 1.12, CI 0.83 a 1.52, evidencia de muy baja calidad). Un ensayo que comparaba una dosis muy baja de decanoato de flupentixol (alrededor de 6 mg) con una dosis baja (alrededor de 9 mg) por inyección, no informó de diferencias en tasas de recaídas (n= 59, 1 RCT, RR 0.34, CI 0.10 a 1.15, evidencia de baja calidad).

Conclusiones de los autores: con el actual estado de la evidencia, no hay diferencias entre decanoato flupentixol y otros antipsicóticos depot. De los datos extraídos de los ensayos clínicos sería incomprensible ofrecer la dosis estándar mejor que la dosis alta depot de flupentixol dado que no hay diferencias en recaídas. Sin embargo, los datos existentes son de baja o muy baja calidad y esta revisión subraya la necesidad de que se informen ensayos clínicos aleatorizados mayores y bien diseñados que se dirijan a los efectos del decanoato de flupentixol.

**Referencia**: Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, Adams CE. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(6):CD001470. doi: 10.1002/14651858.CD001470.pub2.

#### **Tratamientos antioxidantes**

Antecedentes: existen crecientes evidencias de ocurren cambios progresivos tanto en funciones como en estructuras cerebrales a medida que la esquizofrenia se desarrolla. Entre muchos de los posibles candidatos, el estrés oxidativo puede ser uno de los mediadores de la neuroprogresión, la pérdida de materia gris y la consecuente deficiencia cognitiva y funcional. Los antioxidantes son moléculas exógenas o endógenas que mitigan cualquier forma de estrés oxidativo o sus consecuencias. Pueden actuar desde recogiendo radicales libres a incrementando las defensas antioxidativas. Hay evidencia de que los actuales tratamientos impactan los mecanismos oxidativos y pueden de alguna forma revertir estados pro-oxidativos en la esquizofrenia. La literatura existente, sin embargo, indica que estos tratamientos no restauran completamente los déficits de niveles antioxidantes o restauran los niveles de oxidantes en esquizofrenia. De hecho, ha habido interés en desarrollar intervenciones dirigidas a restaurar este balance oxidativo más allá de los beneficios de los antipsicóticos en esta dirección. Si los antioxidantes tienen que tener un lugar en el tratamiento de esta importante enfermedad, la información relevante y actualizada debe estar disponible para los clínicos y los investigadores.

**Objetivos:** evaluar el efecto de los antioxidantes como tratamientos adyuvantes a la medicación antipsicótica estándar para mejorar los episodios de psicosis aguda y los síntomas centrales y prevenir las recaídas en personas con esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda:** buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane el cual se basa en búsquedas regulares de CINAHL, BIOSIS, AMED, Embase, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de ensayos clínicos. No hay limitaciones para la inclusión en el registro de idioma, año, tipo de documento o estado de la publicación. Llevamos a cabo la búsqueda en noviembre de









2010 y, de nuevo, el 8 de enero de 2015. También inspeccionamos las referencias de todos los estudios identificados de otros ensayos y contactamos autores de ensayos para información adicional.

**Criterios de selección:** incluimos trabajos si eran ensayos controlados aleatorizados (RCTs) sobre personas con esquizofrenia a los que se les había dado una sustancia con potencial antioxidante o un placebo, como adyuvante al tratamiento antipsicótico estándar.

Recogida de datos y análisis: extrajimos los datos independientemente de los ensayos y calculamos las "risk ratios" (RR) o las diferencias medias (MD), con un intervalo de confianza (CI) del 95%. Evaluamos el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y creamos una tabla resumen de hallazgos usando GRADE.

Resultados principales: la revisión incluye 22 RCTs de calidad y tamaño muestral diversos que estudian Ginkgo biloba, N-acetilcisteina (NAC), alopurinol, dehidroepiandrosterona (DHEA), vitamina C, vitamina E o selegilina. El seguimiento medio fue ocho semanas. Solo tres estudios, incluyendo una minoría de los participantes, informaron sobre nuestro previamente seleccionada como variable de resultado primaria, respuesta clínica importante. Los datos a corto plazo para este resultado (medido como una mejoría de al menos un 20% de la puntuación de la PANSS) fueron similares (3RCTs, n= 229, RR 0.77, 95% CI 0.53 a 1.12, evidencia de baja calidad). Los estudios habitualmente informaban solo de las puntuaciones de las escalas de psicopatología en el momento final. Los síntomas psicóticos fueron menores en aquellos que usaron un antioxidante adyuvante según la PANSS (7 RCTs, n= 584, MD -6.00, 95% CI -10.35 a -1.65, evidencia de muy baja calidad) y la BPRS (8 RCTs, n= 843, MD -3.20, 95% CI -5.63 a -0.78, evidencia de baja calidad). No hubo diferencia general a corto plazo en abandonos precoces de los estudios (16 RCTs, n= 1584, RR 0.73, 95% CI 0.48 a 1.11, evidencia de calidad moderada) o en funcionamiento general (2 RCTs, n= 52, MD -1.11, 95% CI -8.07 a 5.86, evidencia de baja calidad). Los eventos adversos fueron generalmente poco informados. Tres estudios aportaron datos inservibles por "algún efecto adverso serio", resultados ambiguos (3 RCTs, n= 234, RR 0.65, 95% CI 0.19 a 2.27, evidencia de baja calidad). No hubo evidencia disponible en relación con recaídas, calidad de vida o uso de servicios.

Conclusiones de los autores: aunque 22 ensayos pudieron ser incluidos en esta revisión la evidencia aportada es limitada y, la mayoría de ella, no relevante para los clínicos o los consumidores. En general, aunque hubo un riesgo de abandono bajo y datos seleccionados informan de sesgos en los ensayos, éstos, por sí mismos, no fueron lo suficientemente poderosos y necesitan periodos de seguimiento más prolongados. Los resultados deben tener significados para los que sufren de esquizofrenia e incluir medidas de mejoría y recaídas (no solo puntuaciones de escalas), funcionamiento, calidad de vida, aceptabilidad y, de forma importante, datos de seguridad.

**Referencia**: Magalhães PV, Dean O, Andreazza AC, Berk M, Kapczinski F. Antioxidant treatments for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 5;2:CD008919. doi: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.









## Una revisión sistemática del tratamiento psicoestimulante de los síntomas negativos

Antecedentes: los síntomas negativos primarios de la esquizofrenia (NSS) contribuyen de forma importante a la discapacidad funcional y su tratamiento sigue siendo una necesidad no satisfecha incluso cuando los síntomas positivos (psicóticos) están controlados. La hipótesis modificada de la dopamina (DA) plantea que los síntomas positivos se asocian con una actividad DA mayor en el tracto mesolímbicomiestras que los NSS y los síntomas cognitivos se asocian con una actividad DA disminuida en la región mesocortical (frontal). Algunos estudios han informado de mejorías en los NSS con el uso de agonistas DA, pero con un grado de riesgo variable de desencadenar síntomas psicóticos, especialmente en ausencia de tratamiento con drogas antipsicóticas simultaneo. Este artículo pretende examinar antigua y nueva evidencia que sugiere que los psicoestimulantes pueden tener un papel en el tratamiento de los NSS, a la vez que revisar los beneficios y riesgos potenciales de la administración de psicoestimulantes en individuos con esquizofrenia.

**Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de la literatura relevante usando bases de datos electrónicas, listas de referencias y datos presentados en reuniones recientes.

Resultados: la mejoría de los NSS después de la administración de psicoestimulantes se revisó tanto bajo el paradigma de impugnación ["challenge"] como de tratamiento, con varios agentes como metilfenidato, anfetamina y modafinilo o armodafinilo. La literatura señala que, usados como coadyuvantes, los agonistas DA pueden mejorar los NSS sin empeorar los síntomas positivos en pacientes seleccionados que están estables y están tratados con medicación antipsicótica efectiva. Se identifican algunas áreas de estudio inadecuadas y limitaciones, incluyendo las pequeñas muestras de los estudios, los estudios realizados en un solo lugar, rigor variable del control del sesgo, la dosis y la duración de la administración del psicoestimulante adyuvante y el potencial desarrollo de tolerancia.

**Conclusión:** se justifican ensayos clínicos controlados y grandes para caracterizar mejor los efectos de los psicoestimulantes sobre los NSS en pacientes cuidadosamente seleccionados.

**Referencia**: Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. Schizophr Res. 2013;147(2-3):241-52. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.

#### Potencial terapéutico de los cannabinoides en las psicosis.

En los últimos años el interés en el sistema endocannabinoide (ECS) como un nuevo objetivo para el tratamiento de la esquizofrenia ha crecido. El ECS representa uno de los sistemas neurotransmisores cerebrales más relevantes y principalmente cumple un papel homeostático en términos de neurotransmisión, pero también respecto a procesos inflamatorios. Dos acercamientos fundamentales han sido elegidos para la modulación del funcionamiento endocannabinoide hasta el momento. En primer lugar, el bloqueo selectivo del agonista inverso del receptor cannabinoide tipo 1 ha sido probado para la mejora de los síntomas psicóticos agudos, así como para la mejora de la función cognitiva en esquizofrenia. Esto no fue efectivo en ninguno de los casos. En segundo lugar, se ha modulación endocannabinoides propuesto la de los niveles con del fitocannaboniodecannabibiol y los inhibidores selectivos de la amida hidrolasa de los ácidos grasos y









las propiedades antipsicóticas del cannabidiol están actualmente siendo investigadas en humanos. Desgraciadamente, para la mayoría de estos ensayos, que se han centrado en psicopatología y efectos cognitivos del cannabidiol, no existen datos disponibles publicados. Sin embargo, existe la primera evidencia de que el cannabidiol puede mejorar los síntomas psicóticos con un perfil de efectos secundarios superior comparado a los antipsicóticos habituales. En conclusión, diversos ensayos clínicos centrados en el ECS en esquizofrenia aguda han sido completados o están en proceso. Aunque los resultados publicados son actualmente limitados, los datos preliminares indican que compuestos seleccionados que modulan el ECS puede ser efectivos en esquizofrenia aguda. En todo caso, por ahora, las muestras de pacientes investigados no son suficientes para una afirmación definitiva y no existen estudios de mantenimiento disponibles para asegurar eficacia y seguridad a largo plazo.

**Referencia**: Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis. Biol Psychiatry. 2016;79(7):604-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.018.

## Litio para esquizofrenia

**Antecedentes:** muchas personas con esquizofrenia no alcanzan una respuesta satisfactoria con las drogas antipsicóticas normales. En estos casos, varias medicaciones suplementarias se han usado, entre ellas el litio.

**Objetivos:** evaluar si: 1. El litio por sí solo es un tratamiento efectivo para la esquizofrenia, psicosis relacionadas con la esquizofrenia y psicosis esquizoafectivas; y 2. La complementación con litio de la medicación antipsicótica es un tratamiento efectivo para las mismas enfermedades.

**Métodos de búsqueda:** en julio de 2012 buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane, que se basa en búsquedas regulares de CINAHL, BIOSIS, AMED, EMBASE, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de ensayos clínicos. Esta búsqueda se actualizó el 20 de enero de 2015. Para la primera versión de esta revisión contactamos así mismo con compañías farmacéuticas y con autores de estudios relevantes para identificar más estudios y obtener datos originales de participantes.

**Criterios de selección:** se usaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs) de litio comparado con antipsicóticos o placebo (o no intervención), tanto si el litio actuaba solo o como coadyuvante a medicación antipsicótica, en el tratamiento de la esquizofrenia, psicosis relacionadas o ambas.

Recogida de datos y análisis: extrajimos los datos independientemente. Para los datos dicotómicos homogéneos calculamos el metanálisis de efectos aleatorios, "risk-ratio" (RR) y los intervalos de confianza al 95% sobre la base de un análisis por "intención de tratar". Para los datos continuos, calculamos las diferencias medias (MD) y los intervalos de confianza al 95%. Evaluamos el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y creamos una tabla "resumen de hallazgos" usando GRADE.

**Resultados principales:** la búsqueda de 2012 detectó dos estudios más que reunían nuestros criterios de inclusión. No encontramos ningún otro estudio que reuniera los criterios en la búsqueda de 2015. Esta revisión, ahora, incluye 22 estudios, con un total de 763 participantes (edad media: 35, rango: 26 a 72). La mayoría de los estudios fueron pequeños, de corta duración e incompletamente informados.









Como detectamos un alto riesgo de sesgos en muchos estudios, la calidad metodológica general de la muestra incluida fue bastante baja. Tres pequeños estudios que comparaban litio como único tratamiento con placebo no mostraron ninguna diferencia en ninguna de las variables que analizamos. En ocho estudios que comparaban litio como único tratamiento con drogas antipsicóticas, más participantes en el grupo del litio abandonaron el estudio precozmente (ocho RCTs; n= 270, RR 1.77, 95% CI 1.01 a 3.11, evidencia de baja calidad). Trece estudios examinaron si la complementación de drogas antipsicóticas con sales de litio es más efectiva que los antipsicóticos solos. Más participantes la complementación con litio tuvieron una respuesta clínicamente significativa (10 RCTs; n= 396, RR 1.81, 95% CI 1.10 a 2.97, evidencia de baja calidad). Sin embargo, este efecto se volvía no significativa si excluíamos a los participantes con trastornos esquizoafectivo en un análisis de sensibilidad (siete RCTs; n= 272, RR 1.64, 95% CI 0.95 a 2.81), cuando excluimos los estudios que no eran doble ciego (siete RCTs; n= 224, RR 1.82, 95% CI 0.84 a 3.96) o cuando excluimos los estudios con muchos abandonos (nueve RCTs; n= 355, RR 1.67, CI 0.93 a 3.00). La aceptabilidad general del tratamiento (medida por el número de participantes que abandonan precozmente los estudios) no fue significativamente diferente entre grupos (11 RCTs; n= 320, RR 1.89, CI 0.93 a 3.84, evidencia de muy baja calidad). Pocos estudios informaban sobre los efectos secundarios. No hubo diferencias significativas pero la base de datos es demasiado limitada como para hacer ningún juicio en este aspecto. Por ejemplo, no hubo datos sobre alteraciones tiroideas o renales, dos importantes y bien conocidos efectos secundarios del litio.

Conclusiones de los autores: la base de evidencia para el uso del litio en esquizofrenia está limitada a 22 estudios de, principalmente, baja calidad metodológica. No hay evidencia basada en ensayos aleatorizados de que el litio por sí solo sea un tratamiento efectivo para las personas con esquizofrenia. Hay alguna evidencia de baja calidad GRADE de que el litio como complemento de los antipsicóticos es efectivo, pero los efectos no son significativos cuantos más estudios tendentes a sesgos son excluidos. Aun así, se justifican mayores y bien diseñados ensayos. Estos deberían concentrarse en dos grupos diana: 1) personas con síntomas no afectivos, de modo que pudiera determinarse si el litio tiene efecto sobre los síntomas nucleares de la esquizofrenia, y 2) personas con trastornos esquizoafectivos, con los que el litio es ampliamente usado en la práctica clínica, aunque no hay evidencia que lo apoye.

**Referencia**: Leucht S, McGrath J, Kissling W. Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003834. Review.

# Perfil de tolerabilidad / seguridad de cariprazina en el tratamiento de los trastornos psicóticos / trastorno bipolar

**Antecedentes:** cariprazina, un agente antipsicótico nuevo, fue recientemente aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía bipolar. Los tamaños muestrales de los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) publicados son pequeños; los metanálisis previos incluyeron pocos RCTs y no investigaron específicamente el perfil de tolerabilidad / seguridad de cariprazina.

**Objetivos:** revisar sistemáticamente la tolerabilidad y la seguridad de cariprazina contra placebo.









**Métodos:** se buscó en registros de ensayos clínicos y en bases de datos electrónicas hasta enero de 2016. Se realizó un metanálisis para investigar los resultados, incluyendo los riesgos de discontinuación debido a eventos adversos (Aes), eventos relacionados con efectos colaterales extrapiramidales (EPS), síndrome metabólico y eventos cardiovasculares.

**Resultados:** se incluyeron 3512 pacientes en ocho RCTs. El riesgo de discontinuación debido a Aes por cariprazina fue similar a placebo ("risk ratio" (RR)= 0.99, 95% intervalo de confianza (95% CI) 0.71-1.38). Cariprazina se asoció con alrededor del triple mayor riesgo de eventos relacionados con EPS comparado con placebo, incluyendo riesgo de acatisia (RR= 3.63, 95% CI 2.59-5.07) y uso de medicación antiparkinsoniana (RR= 2-79, 95% CI 1.63-4.75). Hubo un riesgo estadísticamente significativo mayor de un 7% de cambios en el peso con cariprazina (RR= 1-77, 95% 1.14-2.75). No se encontraron diferencias significativas en parámetros metabólicos o en eventos cardiovasculares.

**Conclusiones:** hubo un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con EPS y un ligero incremento de peso con cariprazina. No se encontró efecto significativo en los niveles de prolactina ni en parámetros del sistema cardiovascular. Los EPS fueron la principal reacción adversa a corto plazo a la cariprazina informada en el limitado número de pacientes estudiada. Son necesarios más estudios de farmacovigilancia clínica y de post-marketing para investigar la seguridad a largo plazo de cariprazina.

**Referencia**: Lao KS, He Y, Wong IC, Besag FM, Chan EW. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. CNS Drugs. 2016;30(11):1043-1054.

## Complementación de clozapina con terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente al tratamiento

El objetivo primario de esta revisión sistemática y metanálisis fue evaluar la proporción de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (TRS) que responden a complementación de clozapina con ECT (C+ECT). Buscamos las principales bases de datos electrónicas desde 1980 a julio de 2015. Realizamos un metanálisis de efectos aleatorios que informase de la proporción de respondedores a C+ECT en RCTs y ensayos abiertos. Cinco ensayos clínicos reunieron nuestros criterios de elegibilidad, permitiéndonos agrupar datos de 71 personas con TRS que recibieron C+ECT en 4 ensayos abiertos (n= 32) y 1 RCT (n= 39). La proporción de respuesta agrupada general a C+ECT fue del 54% (95% CI: 21.8-83.6%) con alguna evidente heterogeneidad (I (2) = 69%). Con los datos de revisiones retrospectivas, series de casos y casos clínicos, 192 personas tratadas con C+ECT fueron incluidas. Todos los estudios juntos demostraron una respuesta general a C+ECT del 66% (95% CI: 57.5-74.3%) (83 de 126 pacientes respondieron a C+ECT). El número medio de tratamientos con ECT usados para complementar clozapina fue 11.3. El 32% de los casos (20 de 62 pacientes) con datos de seguimiento (de 3 a 468 semanas) recayeron tras el cese de la ECT. Se informaron eventos adversos en el 14% de los casos identificados (24 de 166 pacientes). La escasez de estudios controlados en la literatura, con solo un estudio controlado aleatorizado simple ciego localizado y la predominancia de estudios abiertos usados en el metanálisis es una limitación. Los datos sugieren que la ECT puede ser una efectiva y segura estrategia de potenciación de la clozapina en TRS. Un mayor número de tratamientos de lo habitual en otras indicaciones pueden requerirse para los tratamientos con ECT. Será necesaria más









investigación antes de que la ECT pueda ser incluida en los algoritmos habituales del tratamiento de la TRS.

**Referencia**: Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2016;171(1-3):215-24. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.024.

## Prevención de recaídas: antipsicóticos de segunda generación contra los de primera generación

Pocos ensayos controlados comparan antipsicóticos de segunda generación (SGAs) con antipsicóticos de primera generación (FGAs) en relación a la prevención de recaídas en esquizofrenia. Llevamos a cabo una revisión sistemática/ metanálisis de ensayos aleatorizados, de 6 meses de duración que comparasen SGAs con FGAs en esquizofrenia. La variable de resultado primaria fue recaída tal y como la definiese el estudio; los resultados secundarios incluyeron recaída a los 3, 6 y 12 meses, fracaso del tratamiento, hospitalización y abandono debido a cualquier causa, no adherencia e intolerancia. Se calcularon riesgo relativo combinado (RR) e intervalos de confianza (CIs) del 95% usando el modelo de efectos aleatorios con número necesario para tratar (NNT) donde fue apropiado. A lo largo de 23 estudios (n=4504, duración media= 61.9+ / -22.4 semanas), ninguno de los SGAs individualmente superó a los FGAs (sobre todo a haloperidol) en relación a recaídas según definía el estudio excepto en el caso aislado de la superioridad basada en un solo ensayo y excepto para la superioridad de la risperidona a los 3 y 6 meses cuando se precisaban más de 3 ensayos. Agrupados, sin embargo, los SGAs prevenían las recaídas más que los FGAs (29.0 contra 37.5%, RR= 0.80, Cl: 0.70-0.91, P= 0.0007, I (2) = 37%; NNT= 17, CI: 10-50, P= 0.003). Los SGAs fueron también superiores en recaídas a los 3, 6 y 12 meses (P= 0.04, P<0.0001, P= 0.001), fracaso del tratamiento (P= 0.003) y hospitalización (P= 0.004). Los SGAs mostraron una superioridad en grado de tendencia para abandono debido a intolerancia (P= 0.05). La superioridad de los SGAs en relación con la recaída fue modesta (NNT= 17) pero confirmada en los ensayos doble ciego, en pacientes de primer y multi-episodios, usados preferentemente o exclusivamente, en valores brutos o en tasas estimadas según recaídas y con diferentes dosis equivalentes de haloperidol. No hubo heterogeneidad significativa ni sesgo de publicación. La relevancia de la, de alguna manera, mayor eficacia de los SGAs sobre los FGAs en algunos resultados claves depende de si los SGAs forman un grupo significativo y de si los FGAs de media o baja potencia difieren del haloperidol. En cualquier caso, la selección del tratamiento precisa ser individualizada en función del paciente y de factores relacionados con la medicación.

**Referencia**: Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18(1):53-66. doi: 10.1038/mp.2011.143.

## Tratamiento con antagonistas selectivos de los receptores de serotonina 3

Los ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego de antagonistas selectivos de los receptores de serotonina 3 (5-HT3R-ANTs) para esquizofrenia han arrojado resultados diversos. Este metanálisis pone a prueba la hipótesis de que los 5-HT3R-ANTs son efectivos para el tratamiento









de la esquizofrenia. Buscamos en PubMed, la Cochrane Library y PsycINFO hasta el 15 de junio de 2015. Llevamos a cabo una revisión sistemática y metanálisis de datos de pacientes individuales de ensayos clínicos aleatorizados que comparasen el tratamiento coadyuvante de 5-HT3R-ANTs con placebo. Se calcularon la "risk ratio" (RR), intervalos de confianza al 95% (CI) y la diferencia media estandarizada (SMD). Se usó un modelo de efectos aleatorios. Seis estudios (n total= 311) fueron identificados. Estos incluyeron un estudio de granisetrón más risperidona, uno con ondansetrón más risperidona, uno con ondansetrón más haloperidol y tres con tropisetrón más risperidona. Los efectos estadísticamente significativos de la terapia coadyuvante 5-HT3R-ANTs sobre las puntuaciones totales de la PANSS fueron SMD= -1.03, CI= -1.70 a -0.36, p= 0.003 (I2= 82%, 5 estudios, n= 261); sobre las puntuaciones negativas fueron SMD= -1.10, Cl= -1.82 a -0.39, p= 0.002 (I2= 84%, 5 estudios, n= 261); y sobre las puntuaciones generales de la PANSS fueron SMD= -0.70, CI= -1.23 a -0.17, p= 0.01 (I2= 73%, 5 estudios, n= 261). Sin embargo, la terapia coadyuvante 5-HT3R-ANTs no fue superior a placebo en las puntuaciones positivas de la PANSS (SMD= -0.12, p= 0.33). Abandono debido a cualquier causa (RR= 0.80, p= 0.50), ineficacia (RR= 0.76, p= 0.65) o efectos adversos (RR= 0.84, p= 0.75) fueron similares en ambos grupos. El estreñimiento fue significativamente más frecuente con los 5-HT3R-ANTs que con placebo (RR= 2.05, Cl= 1.07-3.91, p= 0.03, NNH= 11, p= 0.02). La terapia coadyuvante con 5-HT3R-ANTs es más beneficiosa sobre la psicopatología (especialmente síntomas negativos) que los controles en pacientes con esquizofrenia y parecen ser tratamientos bien tolerados.

**Referencia**: Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. Neuromolecular Med. 2014;16(1):61-9. doi: 10.1007/s12017-013-8251-0.

#### Blonanserina para esquizofrenia

**Antecedentes**: existe incertidumbre acerca de la eficacia tolerabilidad de la blonanserina en esquizofrenia.

**Método:** se realizó búsqueda en PubMed, Cochrane Library, PsycINFO y Google Scholar hasta septiembre de 2012. Se hizo una revisión sistemática y metanálisis de datos de pacientes individuales de ensayos clínicos aleatorizados que comparasen blonanserina con otros antipsicóticos. Se calcularon la "risk ratio" (RR), el intervalo de confianza al 95% (CI), número necesario para dañar (NNH) y la diferencia media de peso (WMD).

Resultados: cuatro estudios (n total= 1080) fueron identificados (contra risperidona [n= 508], contra haloperidol [n= 572]). Comparando blonanserina con otros antipsicóticos mezclados, no hubo diferencias significativas en la PANSS (puntuación total (p= 0.75), PANSS positiva (p= 0.41), PANSS negativa (p= 0.09) y PANSS psicopatología general (p= 0.96)) ni en tasas de respuesta (p= 0.72). Sin embargo, blonanserina mostró mayor eficacia en las puntuaciones de la sub-escala negativa de la PANSS comparada con haloperidol (WMD= -1.29, Cl= -2.29 a -0.30, p= 0.01). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de discontinuación entre blonanserina y otros antipsicóticos combinados (por cualquier causa: p= 0.29, ineficacia: p= 0.32, eventos adversos: p= 0.56). Blonanserina tuvo un 0.31 menor riesgo de hiperprolactinemia que el grupo de antipsicóticos (Cl= 0.20-0.49, NNH= no significativo). Mientras que los mareos (RR= 0.47, Cl= 0.23-0.93, NNH= no significativo) y la acatisia









(RR= 0.54, CI= 0.32-0.90, NNH= 7) ocurrieron significativamente menos frecuentemente con blonanserina que con haloperidol, blonanserina tuvo un riesgo un 1.62 más alto de acatisia que risperidona (CI= 1.18-2.22, NNH=8).

**Conclusión:** nuestros resultados sugieren que, aunque blonanserina tiene un mayor efecto beneficioso sobre los síntomas negativos que haloperidol, hubo una diferencia significativa en el perfil de eventos adversos entre blonanserina y otros antipsicóticos.

**Referencia**: Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, Iwata N. Blonanserin for schizophrenia: systematic review and meta-analysis of double blind, randomized, controlled trials. J Psychiatr Res. 2013 Feb;47(2):149-54. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.011.

## Efecto de la frecuencia del antipsicótico depot sobre el cumplimiento y el resultado

**Antecedentes:** los antipsicóticos depot son habitualmente usados para mejorar la adherencia y los resultados clínicos tanto en recaídas como para reingresos. Las dosificaciones varían, pero normalmente son quincenales o mensuales. Hasta la fecha, el efecto de la administración a intervalos de dos o cuatro semanas sobre la enfermedad no ha sido examinado en un metanálisis.

**Objetivos:** una revisión sistemática y metanálisis sobre si la frecuencia de la administración antipsicótica depot (por ejemplo, cada dos o cuatro semanas) provoca alguna diferencia sobre el cumplimiento y los resultados.

**Métodos:** se hizo una búsqueda sistemática de Medline, EMBASE y PsycInfo de RCTs que comparasen la frecuencia de la administración depot para una dosis equivalente. Los resultados fueron el cumplimiento, la sintomatología psiquiátrica, la calidad de vida, reacciones adversas a medicamentos (ADRs), preferencias del paciente, tasas de ingreso, días de estancia y costes.

**Resultados:** siete estudios de ocho artículos (n= 3994) fueron encontrados cubriendo olanzapina, paliperidona, risperidona, haloperidol y flufenazinaenantato/decanoato con seguimiento de hasta un año. El metanálisis fue posible para síntomas psicóticos y ADRs. No hubo diferencias en síntomas psicóticos ni ADRs. No hubo diferencias en síntomas psicóticos o calidad de vida entre las dosis de cada dos y cuatro semanas. No hubo información sobre uso de servicios de salud. Para ADRs, la única diferencia significativa detectada fue que la inyección cada dos semanas era menos probable que provocase dolor en el lugar de la inyección (RR 0.16, 95% Cl 0.07-0.38; 2 estudios n= 1667). No hubo diferencias en otras ADRs.

**Conclusiones:** hubo sorprendentemente pocos datos sobre el efecto de la frecuencia de la dosificación para una dosis equivalente sobre los resultados clínicos. Se necesitan estudios a largo plazo de amplio rango de resultados incluyendo coste-efectividad. Afirmaciones sobre las ventajas de las nuevas presentaciones sobre otras requieren una evaluación cuidadosa.

**Referencia**: Kisely S, Sawyer E, Robinson G, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of the effect of depot antipsychotic frequency on compliance and outcome. Schizophr Res. 2015;166(1-3):178-86. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.028.









## Una revisión de los agentes anti-inflamatorios para los síntomas de esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno mental debilitante crónico que afecta a alrededor del 1% de la población de los Estados Unidos. La patofisiología y la etiología permanecen desconocidas, por lo que nuevos tratamientos han sido objetivos estimulantes y algunos tratamientos innovadores con mecanismos de acción nuevos han llegado al mercado en las últimas décadas. La atención prestada al papel de la inflación en la esquizofrenia ha ido en aumento y nuevos datos sugieren que la reducción de la inflamación y de los biomarcadores inflamatorios pueden jugar algún papel en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta revisión resume los ensayos clínicos relacionados con la medicación que presenta propiedades antiinflamatorias y que ha sido probada para los síntomas de esquizofrenia, como son los fármacos antiinflamatorios no-esteroideos, inhibidores de la ciclo-oxigenasa-2 y la aspirina, los ácidos grasos omega-3, los neuroesteroides y la minociclina. En general, existe una evidencia creciente, aunque en la mayoría de tratamientos coadyuvantes, de que los agentes que intervienen en las vías relacionadas con la inflamación tienen algún beneficio en las personas con esquizofrenia. En los próximos años este campo comenzará a ver datos sobre muchos tratamientos con propiedades antiinflamatorias que están actualmente en estudio. Con suerte los avances en la compresión de la inflamación y en tratamientos efectivos con propiedades antiinflamatorias podrán ayudar a revolucionar nuestra comprensión y nos dará nuevos objetivos para la prevención y el tratamiento de la esquizofrenia.

**Referencia**: Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. J Psychopharmacol. 2013;27(4):337-42. doi: 10.1177/0269881112467089.

#### Eficacia y seguridad de la risperidona

Una revisión evalúa la eficacia y seguridad de la risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia. Se incluyeron un total de 15 ECAs (N = 5373).

La estimación resumida de tres ECAs (n = 130) no encontró diferencias significativas en la gravedad de los síntomas, según se evaluó mediante la PANSS total [diferencia de medias estándar (SMD) = -0,24, intervalo de confianza del 95% (IC) -0,59 a 0,11], PANSS Positiva (SMD -0,20, IC del 95% -1,55 a 1,16) y PANSS negativa (SMD -0,56, IC del 95% -1,23 a 0,11), comparando la risperidona con la olanzapina. Del mismo modo, no se observó diferencia significativa en la gravedad de los síntomas entre risperidona y quetiapina, utilizando el total de la PANSS [SMD = -2,53, 95% CI -6,50 a 1,44, 2 ECAs, n = 107] y PANSS negativo [SMD -0,56, 95% CI -4,97 a 1,93, 2 ECAs, n = 107]. Sin embargo, la risperidona se asoció con una mejoría significativa en la gravedad de los síntomas, según la escala PANSS Positiva (SMD -2.53, IC del 95%: -6.50 a 1.44, 2 ensayos, n = 107).

Concluyen que la risperidona se asocia con una mejoría en la gravedad de los síntomas en comparación con otros tratamientos en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, como los resultados informados muestran amplios intervalos de confianza, los resultados deben interpretarse con precaución.

**Referencia**: Hyderboini RK, Vsn M, Inuganti B, Singuru S, Thode R, Sharma S, et al. Systematic review and meta-analysis of risperidone for the treatment of schizophrenia. Value Health. 2016;17: A522.









#### Evidencia de medicamentos naturales

Una revisión sistemática evalúa la evidencia de medicamentos naturales con y sin antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas o la reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos en la esquizofrenia. Se identificaron 105 ECAs.

Se encontró evidencia de glicina, sarcosina, NAC, algunas hierbas chinas y ayurvédicas, ginkgo biloba, estradiol y vitamina B6 para mejorar los síntomas de la esquizofrenia cuando se añaden a los antipsicóticos (glicina no cuando se añade clozapina). No se encontró evidencia de omega-3, D-serina, D-alanina, D-cicloserina, vitaminas B, vitamina C, deshidroepiandrosterona (DHEA), pregnenolona (PREG), inositol, gamma-hidroxibutirato (GHB) Tyr-gammaendorfina cuando se añade a los antipsicóticos. Omega-3 sin antipsicóticos podría ser beneficioso en la prevención de la esquizofrenia. En un gran estudio, las hierbas ayurvédicas parecían eficaces sin antipsicóticos. Otros agentes sin antipsicóticos (vitamina B3, vitamina C, sarcosina, glicina, protilerin) no fueron eficaces o sólo aparecían en ensayos simples o pequeños. El ginkgo y la vitamina B6 parecían ser eficaces para reducir los efectos secundarios de los antipsicóticos (discinesia tardía y acatisia). La evidencia para la reducción de los efectos secundarios de los antipsicóticos por los omega-3, melatonina y DHEA parecía ser inconclusos. Todos los agentes naturales produjeron efectos secundarios leves o ningún efecto secundario.

La investigación de alta calidad sobre medicamentos naturales para la esquizofrenia es escasa. Sin embargo, hay evidencia emergente para un mejor resultado para la glicina, sarcosina, NAC, algunas hierbas chinas y ayurvédicas, ginkgo biloba, estradiol y vitamina B6.

**Referencia**: Ma X, Tan C, Zhu D, Gang DR, Xiao P. Natural medicines in schizophrenia: A systematic review. J Ethnopharmacol. 2007;113(1):15-34.

## Comparación de la eficacia de los estudios controlados y naturalistas

Una revisión examina los datos a medio y largo plazo con antipsicóticos sobre la eficacia de los estudios controlados y naturalistas y otros, a fin de determinar si son consistentes con los metanálisis cuantitativos, así como utilizar estos y otros datos para proporcionar orientación sobre la relación potencial de estas diferencias entre los antipsicóticos con la experiencia individual de los pacientes con los antipsicóticos en el proceso de compartir la toma de decisiones. Se incluyeron estudios con una duración de 3 meses o más, con pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los datos a medio y largo plazo sugieren que la olanzapina es más eficaz que la risperidona y que ambos son mejores que los otros antipsicóticos de primera y segunda generación, excepto la clozapina, que es la más eficaz de todas. A pesar de las diferencias intraclase y la complejidad de la elección de antipsicóticos, los antipsicóticos de segunda generación son importantes contribuciones no sólo a la fase aguda, sino al tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia.

**Referencia**: Glick ID, Correll CU, Altamura AC, Marder SR, Csernansky JG, Weiden PJ, et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach. J Clin Psychiatry. 2011;72(12):1616-27. doi: 10.4088/JCP.11r06927.









## Comparación de la monoterapia antipsicótica con antipsicótico co-tratamiento

Revisión que compara la monoterapia antipsicótica con antipsicótico co-tratamiento en adultos con esquizofrenia sobre los eventos adversos (AE). Meta-análisis de 67 estudios (n = 4,861, duración = 10,3 +/- 5,2 semanas). El co-tratamiento con antipsicóticos fue similar a la monoterapia en relación con la interrupción relacionada con la intolerancia (RR = 0,84, intervalo de confianza del 95% (IC) = 0,84) 0,53 - 1,33, p = 0,455). Aunque la incidencia de > 1 AE fue menor con el co-tratamiento antipsicótico (RR = 0,77, IC del 95% = 0,66-0,90, p = 0,001), estos resultados fueron impulsados exclusivamente por estudios abiertos y basados en la eficacia. Los antagonistas D2 adyuvante conducen a menos náuseas (RR = 0,220, IC del 95% = 0,06-0,87, p = 0,030) y el insomnio (RR = 0,26, IC del 95% = 0,08-0,86, p = 0,028), pero mayor prolactina = 2,20, IC del 95% = 0,43 - 3,96, p = 0,015). Por el contrario, los agonistas D2 parciales adyuvantes (aripiprazol = 100%) dieron anomalías del electrocardiograma más bajas (RR = 0,43, IC del 95% = 0,25-0,73, p = 0,002), estreñimiento (RR = 0,45, IC del 95% = 0,25-0,79, P = 0,006), babeo / hipersalivación (RR = 0,14, IC del 95% = 0,07-0,29, p <0,001), prolactina (DME = -1,77, IC del 95% = 2,38, -1,15, p <0,001) LDL-colesterol (DMS = -0,33, IC del 95% = -0,55, -0,11, p = 0,003, DMS = -0,33, IC del 95% = -0,54, -0,10, p = 0,004). No se encontró evidencia de alteración de AE asociada con el tratamiento concomitante con antipsicóticos.

**Referencia**: Galling B, Roldán A, Rietschel L, Hagi K, Walyzada F, Zheng W, et al. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(5):591-612. doi: 10.1517/14740338.2016.1165668.

## Inyecciones antipsicóticas de acción prolongada en la esquizofrenia

El objetivo de este meta-análisis es probar la eficacia y seguridad de la segunda generación de inyecciones antipsicóticas de acción prolongada (SGLAI) en la esquizofrenia. Se incluyeron 13 ECAs que compararon SGLAI con placebo o antipsicóticos, con 6313 pacientes.

Encontraron que las inyecciones de SGLAI eran más efectivas que las inyecciones de placebo [G de Hedges = 0,336, IC 95%: 0,246-0,426, Z = 7,325, P <0,001] en la reducción de las puntuaciones de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), pero no se observaron diferencias en comparación con los antipsicóticos orales (g de Hedges = 0,072, IC del 95%: -0,072 a 0,217, Z = 0,983, P = 0,326). Hubo más respondedores bajo SGLAI que placebo (47 vs. 24%, NNT 4, IC 95% 3-6), pero no hubo diferencias en comparación con los antipsicóticos orales [riesgo relativo (RR) = 0,962, P = 0,094]. SGLAI y los grupos de control compartieron un perfil de seguridad común con respecto al número de muertes, el número total de eventos adversos del tratamiento, el insomnio, la prolongación del intervalo QT o el dolor en el sitio de la inyección. Hubo un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios extrapiramidales con SGLAI que con placebo (RR = 2,037, P <0,001) o con antipsicóticos orales (RR = 1,451, P = 0,048).

El presente metanálisis muestra una eficacia superior para el SGLAI sobre el placebo en los síntomas psicóticos, aunque con un tamaño de efecto relativamente pequeño. No hay evidencia de superioridad









en la eficacia sobre los antipsicóticos orales. Modesta evidencia de mayores síntomas de efectos secundarios extrapiramidales.

**Referencia**: Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation longacting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(2):57-66. doi: 10.1097/YIC.0b013e32835b091f.

## Tratamiento con bupropión

Una revisión evaluó la eficacia de bupropión sobre la depresión, los síntomas negativos, la cognición y los hábitos de fumar en la esquizofrenia y evaluar aspectos de seguridad. En el análisis final se incorporaron un total de 13 ensayos controlados aleatorios, 3 evaluaciones prospectivas abiertas, 5 informes de casos múltiples, 22 informes de un solo caso y 6 artículos de revisión.

Se han publicado un total de 30 casos de psicosis inducida por bupropión, 17 (57%) de los cuales se asociaron con la formulación de fármacos de liberación inmediata y 28 (93%) de ellos sin medicación antipsicótica concomitante. En comparación, 229 pacientes esquizofrénicos con regímenes antipsicóticos estables fueron tratados con éxito con bupropión y experimentaron una marcada mejoría clínica sin desarrollar psicosis.

Se concluye que en pacientes esquizofrénicos tratados con bupropión, además de los antipsicóticos, el riesgo de psicosis inducida por bupropión parece insignificante. La eficacia de un agonista combinado de dopamina y norepinefrina en la esquizofrenia es biológicamente plausible.

**Referencia**: Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. Clin Neuropharmacol. 2013;36(6):203-15. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182a8ea04.

#### Benzodiacepinas en esquizofrenia

Una revisión pretende determinar la eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de las benzodiacepinas en personas con esquizofrenia. La búsqueda de actualización de 2011 produjo otros tres ensayos controlados aleatorios. La revisión incluye 34 estudios con 2657 participantes.

La proporción de participantes sin respuesta clínicamente importante no difirió significativamente entre los que recibieron benzodiacepinas o placebo (N = 382, 6 ECA, RR 0,67 CI 0,44 a 1,02). Los resultados de las diversas escalas de calificación aplicadas para evaluar el estado global y mental fueron inconsistentes. Catorce estudios examinaron la monoterapia con benzodiacepina en comparación con la monoterapia antipsicótica. La evaluación de la respuesta al tratamiento clínicamente importante no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (30 minutos: N = 44, 1 ECA, RR 0,91 IC 0,58 a 1,43; 60 minutos: N = 44,1 ECA, RR 0,61 CI 0,20 a 1,86; 12 Horas: N = 66, 1 ECA, RR 0,75 IC 0,44 a 1,30; estudios agrupados a corto plazo: N = 112, 2 ECA, RR 1,48 CI 0,64 a 3,46). La sedación deseada ocurrió significativamente más a menudo entre los participantes en el grupo benzodiacepina que en el grupo antipsicótico a los 20 y 40 minutos. No se pudieron identificar diferencias significativas entre grupos para el estado global y mental o la aparición









de efectos adversos. Veinte ensayos compararon el aumento de benzodiacepinas de antipsicóticos con monoterapia antipsicótica. Con referencia a la respuesta clínicamente importante, se pudo demostrar una mejoría estadísticamente significativa sólo durante los primeros 30 minutos de tratamiento de aumento (30 minutos: 1 RCT, N = 45, RR 0,38 CI 0,18 a 0,80; 60 minutos: N = 45,1 RCT, RR 0,07 IC 0,00 a 1,13, 12 horas: N = 67,1 RCT, RR 0,85 CI 0,51 a 1,41, estudios de corto plazo agrupados: N = 511, 6 ECA, RR 0,87 CI 0,49 a 1,54). Los análisis del estado global y mental no produjeron diferencias entre grupos excepto la sedación deseada a los 30 y 60 minutos (30 minutos: N = 45, 1 RCT, RR 2,25 CI 1,18 a 4,30, 60 minutos: N = 45,1.

No hay actualmente ninguna evidencia convincente para confirmar o refutar la práctica de la administración de benzodiacepinas como monoterapia o en combinación con antipsicóticos para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. La evidencia de baja calidad sugiere que el tratamiento con benzodiacepinas es eficaz para la sedación a muy corto plazo y podrían ser consideradas para calmar a las personas con agitación aguda con esquizofrenia.

**Referencia**: Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD006391. doi: 10.1002/14651858.CD006391.pub2.

## Benzodiacepinas en aumento para la esquizofrenia

Un metanálisis evaluó la eficacia de las benzodiacepinas añadidas a los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. Se identificaron 16 ECAs con 1045 participantes. El aumento de las benzodiacepinas no se asoció con resultados estadísticamente significativos (N = 6, n = 511, RR 0,97, IC del 95%: 0,77-1,22). Las benzodiacepinas adyuvantes fueron bien aceptadas y toleradas de acuerdo con las tasas de abandono y los efectos adversos como mareos (N = 3, n = 190, RR 2.58, IC del 95%: 1.08-6.15) y somnolencia (N = 2; n = 118; IC del 95%: 1,04 - 10,40). No hay evidencia de la eficacia antipsicótica de la medicación adicional con benzodiacepinas en la esquizofrenia. Por lo tanto, las benzodiacepinas deben considerarse primariamente para la sedación a corto plazo de pacientes con agitación aguda.

**Referencia**: Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Sep;23(9):1023-33. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.001.

## Eficacia y seguridad del sertindol

El sertindol es un antipsicótico atípico reintroducido en el mercado europeo en 2005 después de una reevaluación de sus riesgos y beneficios, bajo el acuerdo de que se llevaría a cabo una evaluación electrocardiográfica estrecha. Tiene una alta afinidad por los receptores de la dopamina D2, la serotonina 5-HT2A y 5-HT2C, y los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1. Además, el sertindol muestra una afinidad modesta para los receptores H1 histaminérgicos y muscarínicos. Las propiedades farmacológicas, la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad del sertindol se tratan en este artículo









basándose en una revisión de la literatura desde 1990 a 2014. Dado los hallazgos disponibles, el sertindol es, al menos tan efectivo como haloperidol, risperidona y olanzapina en los síntomas de la esquizofrenia. En cuanto a su eficacia en los síntomas cognitivos, el efecto del sertindol se apoya tanto en estudios clínicos como clínicos versus haloperidol y olanzapina; Sin embargo, su papel en la cognición necesita clarificación adicional. En cuanto a las cuestiones de seguridad y tolerabilidad, el sertindol se caracteriza por su bajo potencial de sedación y síntomas extrapiramidales y un perfil metabólico aceptable; Sin embargo, la seguridad cardíaca sigue siendo una preocupación importante, y la monitorización electrocardiográfica debe llevarse a cabo durante el tratamiento para reducir sustancialmente el riesgo cardiovascular. En conclusión, aunque tiene un perfil equivalente en comparación con otros fármacos antipsicóticos, el sertindol permanece en la segunda línea de elección para los pacientes esquizofrénicos intolerantes a al menos otro agente antipsicótico.

**Referencia**: Zoccali RA, Bruno A, Muscatello MR. Efficacy and safety of sertindole in schizophrenia: a clinical review. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(3):286-95.

### Mirtazapina como tratamiento adyuvante de los síntomas negativos

A pesar de los avances logrados en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, el tratamiento de los síntomas negativos sigue siendo una necesidad terapéutica insatisfecha.

**Objetivo**: evaluar, mediante un meta-análisis, la eficacia de la mirtazapina como tratamiento adyuvante de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia crónica.

**Fuentes de datos**: en noviembre de 2011, se realizó una revisión sistemática de la literatura de artículos publicados en inglés y español en las bases de datos: PubMed, la Biblioteca Cochrane, el Registro de Ensayos Clínicos de los NIH y SIGLE (Sistema para la Literatura Gris en Europa). Los términos de búsqueda en texto libre para PubMed fueron "schizophrenia", "negative symptoms" y "mirtazapine". La fecha de publicación no fue una limitación.

Selección del estudio: se incluyeron aquellos estudios realizados con personas diagnosticadas de esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo con aleatorización, doble ciego y que utilizasen la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) como medida de resultado. Nueve estudios fueron inicialmente identificados. Se incluyeron cinco estudios en el metanálisis; Se excluyó un estudio por no utilizar el PANSS, 3 se excluyeron como representantes de a tratarse de publicaciones duplicadas y en fases abiertas de uno de los ensayos controlados aleatorios seleccionados. Los estudios variaron en la calidad de su selección de los participantes con síntomas negativos primarios.

**Resultados**: tres de los 5 estudios mostraron una mejoría significativa en los síntomas negativos individualmente. El análisis general mostró una mejoría en los síntomas negativos con un tamaño de efecto de 1,00 (0,084-1,918), que fue estadísticamente significativo (p = 0,032). Los datos de 169 sujetos de la subescala de síntomas negativos de la PANSS se utilizaron para ilustrar la fuerza relativa de los efectos del tratamiento.

**Conclusiones**: este metanálisis apoya la hipótesis de que la adición de mirtazapina al tratamiento con antipsicóticos puede mejorar los síntomas negativos en la esquizofrenia. Sin embargo, se necesitan









estudios adicionales con criterios de selección de síntomas negativos más estrictos y uso homogéneo de antipsicóticos.

**Referencia**: Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiapelli J, Himelhoch S. Meta-Analysis of Efficacy of Mirtazapine as an Adjunctive Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2015;9(2):88-95.

## Tratamientos farmacológicos para pacientes con comportamientos agresivos

La incidencia de comportamientos agresivos es mayor entre aquellas personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia (SSD). Este fenómeno representa un riesgo para el bienestar de los pacientes, sus familiares y la sociedad. Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura en inglés para determinar la eficacia de los agentes neurofarmacológicos para el manejo de la hostilidad y la agresión entre las personas con SSD. La búsqueda combinó hallazgos de las bases de datos: Medline, EMBASE y PsycINFO. Se identificaron noventa y dos artículos de texto completo que informaron de resultados relevantes. Los niveles de evidencia se determinaron siguiendo los criterios de la Academia Americana de Neurología. La liberación prolongada de paliperidona es probablemente efectivo en el manejo de la hostilidad entre pacientes hospitalizados con SSDs, que no han sido preseleccionados por agresión (Nivel B). La clozapina es posiblemente más eficaz que el haloperidol en el manejo de la agresión manifiesta y posiblemente más eficaz que la clorpromazina para el manejo de la hostilidad entre pacientes con SSD, que no han sido preseleccionados para la agresión (Nivel C). La clozapina también es posiblemente más eficaz que la olanzapina o el haloperidol para reducir la agresión entre pacientes hospitalizados físicamente agresivos seleccionados (Nivel C). El propranolol, el ácido valproico y la famotidina pueden ser efectivos para reducir algunos aspectos de hostilidad o agresión entre los pacientes con SSD (Nivel C). La liberación prolongada de paliperidona parece ser actualmente el agente para el manejo de la hostilidad entre pacientes hospitalizados con SSDs para los cuales existe la evidencia más fuerte de eficacia.

**Referencia**: Victoroff J, Coburn K, Reeve A, Sampson S, Shillcutt S. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014;26(4):283-312.

### Predicción de la transición a psicosis

Antecedentes: la precisa predicción de una transición a psicosis en población con alto riesgo y ultra alto riesgo (UHR) es importante, ya que aquellas intervenciones preventivas pueden tener éxito en retrasar o incluso evitar la psicosis. Sin embargo, los programas de cribado actuales tienen un poder predictivo muy bajo. Por lo tanto, si los signos prodrómicos han de ser realmente útiles, estos deben ser objetivos y tener un fuerte poder predictivo. Se plantea la hipótesis de que en fase prodrómica los trastornos del movimiento (DM) son probablemente mejores que los programas de cribado para predecir el desarrollo de trastornos psicóticos.









**Objetivo**: determinar, en base a los artículos publicados y la experiencia personal, si en población UHR los trastornos del movimiento predice la transición a la psicosis con mayor precisión que los programas de cribado actuales.

Método: se estudió la literatura utilizando Medline.

Resultados: se diseñó una estrategia para identificar estudios sobre 1. niños con trastorno esquizotipial de la personalidad. Hermanos de pacientes con esquizofrenia. Los estudios relacionados con los dos primeros grupos mostraron que la gravedad de la DM estaba relacionada con la gravedad de los signos prodrómicos, tanto en el inicio como en el seguimiento. Los pacientes con más trastornos del movimiento (y más grave) mostraron un mayor riesgo de transición a un trastorno psicótico que aquellos pacientes sin DM. Los estudios relacionados con el tercer grupo mostraron que la frecuencia de trastornos del movimiento medido mecánicamente fue significativamente más alta en los hermanos de pacientes con esquizofrenia que en controles sanos.

**Conclusión**: los trastornos del movimiento son signos prodrómicos objetivos fáciles de medir que podrían ser poderosos predictores de una transición a psicosis en las poblaciones con alto riesgo.

**Referencia**: van Harten PN, Bakker PR, van Os J. Movement disorders as a prodromal sign in individuals at high risk of psychosis. Tijdschr Psychiatr. 2015;57(2):77-82.

## Tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia

Existe una abrumadora evidencia que sugiere que los síntomas negativos de la esquizofrenia (NSS) contribuyen a un deterioro en la calidad de vida y mal funcionamiento que aquellos síntomas positivos, y que el NSS, incluyendo aplanamiento afectivo, alogia y avolición están presentes en al menos una quinta parte de los pacientes diagnosticados esquizofrenia. A pesar de esto, la gestión de los NSS continúa siendo una necesidad clínica principal no satisfecha, pues el tratamiento antipsicótico actual parece alcanzar en el mejor de los casos una modesta eficacia. Se presenta una revisión crítica de los tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y psicosociales disponibles para NSS, utilizando los datos obtenidos de MEDLINE/PubMed, la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas Cochrane y las bases de datos de ClinicalTrials.gov. Un diagnóstico temprano y preciso utilizando selectivas escalas resulta esencial para la documentación y el seguimiento en las modificaciones en el NSS, de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos, muestran una eficacia modesta en el manejo del NSS. Se obtuvieron resultados contradictorios en el uso de los neuromoduladores glicinérgicos, anticolinérgicos, antidepresivos, anticonvulsivos, psicoestimulantes, modafinilo y antagonistas del receptor 5-HT3. Además, las terapias no farmacológicas, incluidas las terapias psicológicas, no han abordado eficazmente el NSS. En la actualidad, parece que el enfoque más eficaz para el manejo clínico de NSS se logra complementando un tratamiento farmacológico junto a terapias psicosociales. La continuación de las investigaciones básicas y clínicas para la comprensión de las bases genéticas, conductuales y neurales del NSS debería producir nuevos tratamientos farmacológicos con una superior eficacia, tolerabilidad y mantenimiento a largo plazo, para mejorar el tratamiento del NSS.









**Referencia**: Tsapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. Pharmacol Ther. 2015; 153:135-47.

#### Eficacia de la terapia de Aceptación y Compromiso

**Introducción**: la esquizofrenia y los trastornos psicóticos son afecciones crónicas. Aunque la medicación antipsicótica es la primera línea de tratamiento, muchos pacientes siguen teniendo síntomas. La terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) es una terapia que aplica la atención plena para enseñar a los pacientes a aceptar la existencia de síntomas en lugar de evitarlos. Se realizó un metanálisis para medir la eficacia de la terapia ACT en el tratamiento de la psicosis.

**Métodos**: se realizó una revisión sistemática utilizando las siguientes palabras clave: "acceptance and commitment therapy", "randomized", "clinical trials", "psychosis"," schizophrenia", y "major depressive disorder AND psychosis". Todos los estudios fueron leídos por dos autores y verificados para su elegibilidad. Se incluyeron aquellos estudios si presentaron asignación aleatoria a la terapia ACT o a tratamiento habitual (TAU), y como diagnóstico la psicosis. Se utilizó un enfoque de Mantel y Haensz para determinar la heterogeneidad. Para los resultados cuantitativos, la diferencia de medias estandarizada entre ACT y TAU fue utilizada para determinar el tamaño del efecto, mientras que el riesgo relativo se utilizó para los resultados categóricos, junto con el intervalo de confianza al 95%.

**Resultados**: se identificaron un total de 217 estudios, 92 estudios de ellos fueron seleccionados para revisión tras eliminar aquellos duplicados. En la síntesis cuantitativa se incluyeron 4 estudios. La edad media de los participantes fue de 38 años. Respecto a los resultados del tratamiento, hubo una diferencia significativa en el grado de cambio de los síntomas negativos entre los dos brazos (p = 0,008), pero la diferencia no fue significativa para los síntomas positivos. Hubo una reducción en la tasa de hospitalización a los 4 meses en ACT en comparación con TAU en los participantes con psicosis.

**Conclusiones**: la terapia ACT se muestra como una prometedora terapia adyuvante para pacientes con psicosis.

**Referencia**: Tonarelli SB, Pasillas R, Alvarado L, Dwivedi A, Cancellare A. Acceptance and Commitment Therapy Compared to Treatment as Usual in Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Psychiatry. 2016 19: 366 doi:10.4172/2378-5756.1000366.

## Efectividad de los antipsicóticos inyectables de larga acción

Antecedentes: la tasa de recaída tras un primer episodio de esquizofrenia es alta, a menudo debido a la falta de adherencia al tratamiento. La inyección de antipsicóticos de larga acción (IAF) son utilizados para promover la adherencia al tratamiento.

**Objetivo**: revisar la literatura sobre el uso de los IAF en el primer episodio y en la esquizofrenia temprana.









**Método**: búsqueda sistemática de estudios, con revisión por pares, publicados en inglés utilizando las bases de datos EMBASE, MEDLINE, Cochrane y PsychINFO desde el inicio de los registros. Se examinaron las referencias recuperadas para la identificación de estudios relevantes.

**Resultados**: se identificaron diez estudios: dos estudios de cohortes; Tres ensayos clínicos aleatorios; y cinco estudios abiertos. Estos estudios, aunque limitados, mostraron la efectividad de LAI en la esquizofrenia temprana.

**Conclusión**: los IAF pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia temprana en términos de control de los síntomas y en la reducción de recaída, particularmente si son elegidos por el paciente o cuando la adherencia a la medicación es una prioridad. Existe la necesidad de un ensayo controlado aleatorio a gran escala que compare los antipsicóticos orales con los IAF para evaluar los resultados a largo plazo.

**Referencia**: Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(7):624-30.

## Eficacia de los antipsicóticos en el primer episodio de psicosis

Es sabido que el uso regular de antipsicóticos mejora los resultados generales y disminuye el riesgo de recaída, pero aplicar los resultados de los ensayos clínicos aleatorios (ECA) en la práctica clínica rutinaria no siempre es sencillo. Además, los psiquiatras, los usuarios de los servicios y los políticos pueden tener problemas para mantenerse al día con los crecientes y, a veces, conflictivos resultados de las investigaciones, metanálisis y revisiones sistemáticas. En este artículo examinamos las diferencias entre los ensayos de eficacia y efectividad con respecto a la medicación antipsicótica con un enfoque sobre el primer episodio de psicosis, tras revisar la contribución relativa de la medicación antipsicótica a los resultados en la esquizofrenia.

**Referencia**: Taylor M, Cavanagh J, Hodgson R, Tiihonen J. Examining the effectiveness of antipsychotic medication in first-episode psychosis. J Psychopharmacol. 2012;26(5 Suppl):27-32.

## Eficacia de la asenapina en la esquizofrenia aguda

**Objetivo**: se realizaron metanálisis para evaluar la eficacia de la asenapina en la esquizofrenia aguda en comparación con el placebo y otros antipsicóticos.

**Fuentes de datos**: 4 ensayos con asenapina del programa de desarrollo de asenapina fueron agruparon en un metanálisis. Para comparar el efecto del tratamiento con asenapina versus placebo con otros antipsicóticos, se añadieron datos de asenapina a un metanálisis previamente publicado. Para la eficacia comparativa de la asenapina frente a otros antipsicóticos de segunda generación (SGAs), los datos de un segundo metanálisis publicado se combinaron con los 4 ensayos de asenapina.

**Análisis de datos**: para evaluar la eficacia, el cambio medio en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) la puntuación total se examinó en asenapina y en los otros antipsicóticos. Para evaluar la relevancia clínica, se evaluaron las tasas de respuesta PANSS y las odds ratios (ORs) asociadas









a la respuesta del tratamiento. Para evaluar la eficacia relativa de los ASG, se realizó un metanálisis en red con el cambio de puntuación total de PANSS utilizando los datos de los 2 metanálisis publicados junto con los datos de asenapina.

Resultados: asenapina fue superior a placebo en relación al cambio medio de la puntuación total de PANSS (Última observación hacia adelante [LOCF]: -3,6, P = 0,002), modelo mixto para medidas repetidas [MMRM]: -4,1, p= 0,001), un efecto comparable al de los controles activos de los mismos ensayos (LOCF: -4,0, p= 0,002, [MMRM]: -4,8; p= 0,001). Las tasas de respuesta de PANSS fueron significativamente mejores para aquellos con asenapina frente a placebo (OR, 1,9; p<0,001) y comparable a los controles activos (OR, 1,7; p= 0,002). Los tamaños de efecto para la asenapina fueron algo menores que los reportados en la literatura para otros ASG. El metanálisis en red también mostró que la eficacia de la asenapina era comparable a la de otros ASG; Las diferencias estimadas entre asenapina y otros ASG oscilaron entre 3,9 puntos (IC95%, 0,3 a 7,4) mayor que la ziprasidona a 2,9 puntos (IC95%, -0,1 a 5,9) menos que la olanzapina.

**Conclusiones**: estos metanálisis indican que la eficacia de la asenapina para la esquizofrenia aguda es superior al placebo y comparable a otros SGA.

**Referencia**: Szegedi A, Verweij P, van Duijnhoven W, Mackle M, Cazorla P, Fennema H. Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia: comparisons with placebo and other antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2012;73(12):1533-40.

## Intervenciones para prevenir o retrasar la transición a trastornos psicóticos en personas con alto riesgo

**Objetivo**: determinar si una intervención psicológica, farmacológica o nutricional puede prevenir o retrasar la transición a trastornos psicóticos en personas con alto riesgo.

**Diseño**: revisión sistemática y meta-análisis. Las fuentes de datos consultadas fueron: Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO y CENTRAL en noviembre del 2011, sin restricción por el estado de la publicación. Métodos de revisión: Ensayos aleatorios que comparasen cualquier intervención psicológica, farmacológica, nutricional o combinada frente a los servicios usuales u otro tratamiento. Se excluyeron aquellos estudios cuyos participantes tuvieran un diagnóstico formal de esquizofrenia o trastorno bipolar. Se evaluó el riesgo a sesgo de los estudios, y se consideraron las limitaciones pertinentes para resumir los resultados.

**Resultados**: se incluyeron 11 ensayos con 1246 participantes y ocho comparaciones. El tamaño medio de la muestra de los ensayos clínicos incluidos fue de 81 (rango 51-288). Se realizaron metanálisis para transición a psicosis, síntomas de psicosis, depresión y manía; calidad de vida; peso; y la interrupción del tratamiento. Se encontró una evidencia de calidad moderada, mostrándose un efecto para la terapia cognitivo-conductual sobre la reducción de la transición a la psicosis a los 12 meses (Riesgo relativo de 0,54 (IC95% 0,34 a 0,86), diferencia de riesgo -0,07 (-0,14 a -0,01). Se encontró una evidencia de baja a muy baja calidad para los ácidos grasos omega-3 y la psicoterapia integrada, donde estas intervenciones se asociaron con reducciones en la transición a psicosis a los 12 meses.









**Conclusiones**: aunque la evidencia en los beneficios para cualquier intervención específica no fue concluyente, es posible retrasar o prevenir la transición a la psicosis Se deben realizar más investigaciones para establecer de manera concluyente el beneficio potencial de las intervenciones psicológicas en el tratamiento de las personas con alto riesgo de psicosis.

**Referencia**: Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 18;346: f185.

#### Coste efectividad de intervenciones que mejoran la adherencia

La baja adherencia del paciente a las intervenciones relacionadas con la salud es una barrera importante para alcanzar los objetivos de la atención sanitaria y se asocia con costes evitables muy elevados. Aunque varios estudios sugieren que las intervenciones que mejoran la adherencia pueden mejorar los resultados de salud, las evaluaciones económicas de estas intervenciones son escasas. Las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha se limitan a intervenciones para mejorar la adherencia a fármacos o a enfermedades e intervenciones específicas. El objetivo de los autores fue examinar las pruebas relativas a la rentabilidad de las intervenciones que mejoran la adherencia en la asistencia sanitaria y qué conclusiones se podrían extraer de estas intervenciones. La presente revisión sistemática incluyó 43 estudios originales y evaluó la evidencia actual sobre la rentabilidad de una amplia gama de intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia a medicamentos, dispositivos médicos, pruebas de detección y comportamientos de estilo de vida. Los autores encontraron que, aunque la mayoría de las intervenciones que mejoran la adherencia son rentables o ahorran costos, existe variación dentro de diferentes tipos de intervención. Se necesitan más investigaciones sobre la sostenibilidad de las mejoras de la adherencia para evaluar con precisión las intervenciones a largo plazo.

**Referencia**: Simon-Tuval T, Neumann PJ, Greenberg D. Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: A systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16(1):67-84. doi: 10.1586/14737167.2016.1138858. Epub 2016 Feb 3.

#### Estrategias de tratamiento para administrar antipsicóticos de segunda generación

Los antipsicóticos de segunda generación ahora tienen aprobaciones clínicas para el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión bipolar, la manía bipolar, el autismo, el trastorno depresivo mayor y se utilizan además sin aprobación para tratar otros trastornos mentales. Cada agente es único en su perfil farmacodinámico y permite que se empleen estrategias de dosificación únicas al tratar estos diferentes trastornos.

**Objetivos**: revisar datos relevantes sobre los antipsicóticos de segunda generación y sus estrategias empíricas de dosificación. Revisar y comentar teóricamente en estas áreas donde falta información sustancial y definitiva.









**Materiales y métodos**: se realizó una revisión de MEDLINE y de libros de texto recientes con respecto a cada uno de los antipsicóticos de segunda generación y con referencias cruzadas con búsquedas de trastornos mentales graves. Los hallazgos se recopilan en la siguiente revisión.

**Discusión**: los antipsicóticos de segunda generación están claramente delineados en el tratamiento de la psicosis y la manía y comparten mecanismos similares de acción para lograr estos resultados: el antagonismo del receptor de dopamina-2 para eficacia y el antagonismo del receptor de serotonina-2a para la tolerabilidad EPS. A partir de aquí, cada agente tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético único en el que algunos agentes portan perfiles más o menos antidepresivos, ansiolíticos o hipnóticos. Elegir un agente y dosificarlo en rangos bajos, medios o altos puede resultar en eficacia diferencial y tolerabilidad.

**Conclusión**: los antipsicóticos de segunda generación tienen muchas aplicaciones clínicas en la práctica psiquiátrica. Este artículo sirve para revisar esto y también sugiere formas en que los clínicos pueden optimizar el tratamiento basado en el diagnóstico del paciente y la utilización de dosificación adecuada de cada antipsicótico individual de segunda generación.

**Referencia**: Schwartz TL, Stahl SM. Treatment Strategies for Dosing the Second Generation Antipsychotics. CNS Neurosci Ther. 2011;17(2):110-7. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00234.x.

#### Clozapina en tratamiento a jóvenes con un debut temprano en esquizofrenia

Antecedentes: el uso de clozapina (CLZ) para la esquizofrenia resistente al tratamiento está bien establecido en los adultos. Sin embargo, rara vez se utiliza en los jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano (EOS) en gran parte debido a la falta de claridad acerca de la relación entre beneficio y riesgo. Esta revisión sintetiza y evalúa la evidencia disponible con respecto a la eficacia y tolerabilidad de CLZ en EOS con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones clínicas.

**Métodos**: realizamos una revisión sistemática de la literatura primaria sobre la eficacia clínica y las reacciones adversas a medicamentos (ADRs) observadas durante el tratamiento CLZ en EOS. También identificamos guías de práctica relevantes y resumimos la guía actual.

Resultados: la CLZ mostró una eficacia superior a la de otros antipsicóticos en el tratamiento de pacientes con EOS refractarios. Los ensayos clínicos a corto plazo sugieren una mejora promedio del 69% en la escala de evaluación psiquiátrica breve que se mantuvo durante el seguimiento a largo plazo (hasta 9 años). No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento con CLZ. La sedación y la hipersalivación fueron las quejas más comunes, manifestadas por más del 90% de los pacientes. Otros ADR comunes (informados en el 10-60% de los pacientes) fueron enuresis, estreñimiento, aumento de peso y cambios no específicos en el EEG. Las ADRs menos comunes (informadas en el 10-30% de los pacientes) fueron acatisia, taquicardia y cambios en la presión arterial. Se informó neutropenia en el 6-15% de los casos, pero usualmente fue transitoria mientras que la agranulocitosis fue rara (<0,1%). Las convulsiones también fueron infrecuentes (<3%). Los cambios metabólicos fueron relativamente frecuentes (8-22%), pero no se observó frecuentemente diabetes (<6%). En general, la tasa de interrupción fue baja (3-6%). Las pautas actuales recomiendan el uso de CLZ en pacientes EOS que no han respondido a dos ensayos adecuados con diferentes antipsicóticos y proporcionan esquemas









detallados de evaluaciones para valorar y evaluar posibles ADRs tanto antes del inicio como durante el tratamiento de CLZ.

**Conclusión**: los datos disponibles, aunque limitados en número de estudios, son consistentes en demostrar que la CLZ es eficaz y generalmente segura en el tratamiento de la EOS refractaria siempre y cuando los pacientes sean monitorizados regularmente.

**Referencia**: Schneider C, Corrigall R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. Eur Psychiatry. 2014;29(1):1-10. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.08.001. Epub 2013 Oct 9.

## Risperidona (depot) para la esquizofrenia

**Antecedentes**: la risperidona es el primer medicamento antipsicótico de nueva generación disponible en una formulación inyectable de acción prolongada.

**Objetivos**: examinar los efectos de la risperidona depot para el tratamiento de la esquizofrenia o las psicosis asociadas en comparación con placebo, ningún tratamiento u otro medicamento antipsicótico. Evaluar críticamente y resumir las pruebas actuales sobre el uso de los recursos, el coste y la rentabilidad de la risperidona para la esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda**: buscamos en el Cochrane Schizophrenia Group's Register (diciembre 2002, 2012, y 28 de octubre 2015). También comprobamos las referencias de todos los artículos incluidos, y contactamos a la industria y autores de los estudios incluidos.

**Criterios de selección**: ensayos clínicos aleatorizados que comparan la risperidona depot con otros tratamientos para personas con esquizofrenia y / o psicosis tipo esquizofrenia.

**Recolección de datos y análisis**: dos revisores seleccionaron de forma independiente los ensayos, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Para los datos dicotómicos, se calculó la ratio de riesgo (RR), con intervalo de confianza del 95% (IC). Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (MD). Se evaluó el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y se crearon las tablas de 'Resumen de hallazgos' utilizando GRADE.

**Principales resultados**: doce estudios, con un total de 5.723 participantes, fueron asignados al azar a los siguientes tratamientos de comparación:

Risperidona depot frente a placebo: no se midieron ni informaron los resultados de la recaída y la mejora en el estado mental. En cuanto a otros resultados primarios, más personas que recibieron placebo abandonaron el estudio antes de las 12 semanas (1 ECA, n = 400, RR 0,74 IC del 95%: 0,63 a 0,88, evidencia de muy baja calidad), experimentaron eventos adversos severos a corto plazo ECA, n = 400, RR 0,59 IC del 95% 0,38 a 0,93, evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, no hubo diferencias en los niveles de aumento de peso entre los grupos (1 ECA, n = 400, RR 2,11 IC del 95%: 0,48 a 9,18, evidencia de muy baja calidad).

Risperidona depot frente a antipsicóticos orales: en general el resultado de la mejoría en el estado mental no se presentó debido a los altos niveles de abandono; ni tampoco los niveles de eventos









adversos severos se informaron explícitamente. La mayoría de los resultados primarios de interés no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, más personas que recibieron risperidona depot experimentaron trastornos del sistema nervioso (a largo plazo: 1 ECA, n = 369, RR 1,34 IC del 95%: 1,13 a 1,58, evidencia de muy baja calidad).

<u>Risperidona depot frente a risperidona oral</u>: no se informaron datos de recaída y eventos adversos graves. Todos los resultados de interés se clasificaron como pruebas de calidad moderada. Los principales resultados no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento con datos equívocos para el cambio en el estado mental, cifras de abandono temprano del estudio, cualquier síntoma extrapiramidal, el aumento de peso y eventos adversos relacionados con la prolactina.

<u>Risperidona depot frente a quetiapina oral</u>: no se indican tasas de recaída y mejoría en el estado mental. Menos personas que reciben risperidona depot dejaron el estudio de forma temprana (a largo plazo: 1 ECA, n = 666, RR 0,84 IC del 95%: 0,74 a 0,95, evidencia de calidad moderada). La experiencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos (evidencia de baja calidad), pero más personas recibieron risperidona con EPS experimentada (1 ECA, n = 666, RR 1,83 IC del 95% 1,07 a 3,15, evidencia de baja calidad) 1 RCT, n = 666, RR 1,25 IC del 95% 0,25 a 2,25, evidencia de baja calidad) y más eventos adversos relacionados con la prolactina (1 ECA, n = 666, RR 3,07 IC del 95%: 1,13 a 8,36).

<u>Risperidona depot frente a aripiprazol oral</u>: las tasas de recaída, estado mental utilizando PANSS, abandono temprano del estudio, eventos adversos graves y aumento de peso fueron similares entre los grupos. Sin embargo, más personas que recibieron risperidona depot experimentaron eventos adversos relacionados con la prolactina en comparación con los que recibieron aripiprazol oral (2 ECA, n = 729, RR 9,91 IC del 95% 2,78 a 35,29, muy baja calidad de la evidencia).

<u>Risperidona depot frente a olanzapina oral</u>: no se señalaron tasas de recaída en ninguno de los estudios incluidos para esta comparación. La mejoría en el estado mental utilizando PANSS y los casos de eventos adversos graves fueron similares entre los grupos. La mayoría de las personas que recibieron risperidona depot abandonaron el estudio con anterioridad a los que recibieron olanzapina oral (1 RCT, n = 618, RR 1,32 IC del 95%: 1,10 a 1,58, evidencia de baja calidad) con los que recibieron risperidona también experimentaron síntomas extrapiramidales (1 ECA, n = 547, RR 1,67 IC del 95% 1,19 a 2,36, evidencia de baja calidad). Sin embargo, más personas que recibieron olanzapina oral experimentaron aumento de peso (1 ECA, n = 547, RR 0,56 IC del 95%: 0,42 a 0,75, evidencia de baja calidad).

Risperidona depot frente antipsicóticos atípicos depot (específicamente paliperidona palmitato): no se informa de índices de recaída no se informaron. Las tasas de respuesta utilizando PANSS, aumento de peso, eventos adversos relacionados con la prolactina y eventos adversos relacionados con la glucosa fueron similares entre los grupos. Menos personas abandonaron pronto el estudio debido a la falta de eficacia del grupo de depósitos de risperidona (a largo plazo: 1 ECA, n = 749, RR 0,60 IC del 95%: 0,45 a 0,81, evidencia de baja calidad), pero un mayor número de pacientes que recibieron risperidona requería el uso de medicación EPS (2 ECA, n = 1666, RR 1,46 IC del 95%: 1,18 a 1,8, evidencia de calidad moderada).

<u>Risperidona depot frente a antipsicóticos típicos depot</u>: no se informa de resultados de recaída, eventos adversos severos o trastornos del movimiento. Los resultados relacionados con la mejoría en el estado mental no demostraron diferencias entre los grupos (evidencia de baja calidad). Sin embargo,









más personas que recibieron risperidona en comparación con otros depot típicos abandonaron el estudio de forma temprana (a largo plazo: 1 ECA, n = 62, RR 3,05 IC del 95%: 1,12 a 8,31, evidencia de baja calidad).

Conclusiones de los autores: risperidona depot puede ser más aceptable que la inyección placebo, pero es difícil saber si es más eficaz controlando de los síntomas de la esquizofrenia. El fármaco activo, especialmente dosis más altas, puede estar asociado con más trastornos del movimiento que el placebo. Las personas ya estabilizadas con risperidona oral pueden seguir beneficiándose si se tratan con risperidona depot y evitar la necesidad de tomar comprimidos, al menos a corto plazo. En las personas que están contentas tomando medicación oral la risperidona depot es aproximadamente igual a la risperidona oral. Es posible que la fórmula depot, sin embargo, pueda llevar un antipsicótico de segunda generación a las personas que no se adhieran fiablemente al tratamiento. Las personas con esquizofrenia que tienen dificultad para adherirse al tratamiento, sin embargo, es poco probable que se ofrezcan como voluntarios para un ensayo clínico. Estas personas pueden beneficiarse de la risperidona depot sin riesgo aumentado de efectos secundarios extrapiramidales.

**Referencia**: Sampson S, Hosalli P, Furtado VA, Davis JM. Risperidone (depot) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 14;4:CD004161. doi: 10.1002/14651858.CD004161.pub2.

#### Tratamiento de disfunción sexual y/o hiperprolactinemia provocada por antipsicóticos

Hay evidencia limitada para el manejo de la disfunción sexual y/o hiperprolactinemia como resultado del uso de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia y su espectro. El objetivo de este estudio fue revisar y describir las estrategias para el tratamiento de disfunciones sexuales y/o hiperprolactinemia provocadas por antipsicóticos. La búsqueda se realizó a través de Medline/PubMed, Cochrane, Lilacs, Embase y PsycINFO, e incluyó estudios abiertos o ensayos clínicos aleatorizados. Los autores encontraron 31 estudios: 25 estudios abiertos no controlados y 6 ensayos clínicos aleatorizados controlados. Los estudios aleatorizados, doble ciego controlados que se llevaron a cabo con tratamiento adicional que mostraron mejoras de la disfunción sexual y/o incremento de niveles de prolactina fueron con sildenafilo y aripiprazol. La medicación selegilina y ciproheptadina no mejoró la función sexual. El cambio a quetiapina fue demostrado en 2 estudios aleatorizados controlados: 1 mostró mejora en resultado primario y el otro no. Esta revisión de datos ha sugerido que se necesitan posteriores ensayos aleatorizados controlados para proveer evidencia de los efectos de diferentes estrategias para manejar la disfunción sexual y la hiperprolactinemia resultantes de los antipsicóticos. Estos ensayos son necesarios para tener un mejor cumplimiento y reducir el malestar entre pacientes con esquizofrenia.

**Referencia**: Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SO, Mari J. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. J Sex Marital Ther. 2012;38(3):281-301. doi: 10.1080/0092623X.2011.606883.









## Indicaciones para Terapia Electroconvulsiva

Antecedentes: la Terapia Electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento médico que es más efectivo en trastornos del ánimo (trastorno bipolar y depresión mayor). Ha sido demostrada también como un tratamiento efectivo para la esquizofrenia acompañada de catatonia, depresión extrema, manía y otros componentes afectivos. TEC es actualmente infrautilizada en muchos lugares psiquiátricos debido a su percepción estigmatizada por pacientes y profesionales de salud mental. Sin embargo, quedan muchas preguntas sin contestar sobre su papel en la gestión de pacientes con esquizofrenia.

**Objeto**: evaluar las principales indicaciones de TEC en sujetos que sufren esquizofrenia.

**Objetivos**: investigar la eficacia y las indicaciones principales de TEC en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, analizar sus efectos en el corto plazo y en el largo plazo, comparar el tratamiento de TEC con farmacoterapia, y evaluar los efectos del tratamiento con TEC.

**Métodos**: se realizó una revisión sistemática de la literatura en el uso de TEC para esquizofrenia. Se identificaron 31 artículos de revistas revisadas por pares, y los artículos más relevantes se seleccionaron para su revisión.

**Resultados**: la indicación más habitual para usar TEC en pacientes con esquizofrenia fue aumentar la farmacoterapia, mientras que los síntomas más comunes que acompañaron fueron, por orden, catatonia, agresión y suicidio. Pacientes catatónicos respondieron significativamente mejor a TEC que pacientes con otro subtipo de esquizofrenia. La combinación de TEC con farmacoterapia puede ser útil para pacientes resistentes a la medicación. El uso de una combinación de TEC — risperidona o combinación de TEC — clozapina en pacientes que no respondían a farmacoterapia previa, se mostró como lo más efectivo.

**Conclusiones**: esta revisión indica que TEC, combinado con farmacoterapia, puede ser una opción viable para un grupo seleccionado de pacientes con esquizofrenia. En particular, el uso de TEC se recomienda para pacientes resistentes a la medicación, para pacientes de esquizofrenia con catatonia, agresión o conducta suicida, y cuando se requiera una rápida mejoría global y la reducción de síntomas agudos.

**Referencia**: Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, Serafini G, Amore M, Girardi P. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res. 2013 May;146(1-3):1-9. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.005. Epub 2013 Mar 15.

## Efectos anti suicidas en antipsicóticos atípicos

Los fármacos antipsicóticos modernos se emplean de forma creciente en el tratamiento de trastornos del ánimo, así como en psicosis, estimulando el interés en sus posibles contribuciones para alterar los riesgos de suicidio. Clozapina sigue siendo el único tratamiento con indicación reconocida por la FDA de reducir el riesgo suicida (en esquizofrenia). Realizamos una búsqueda sistemática, electrónica, para informes de estudios que implicaran tratamiento con medicación antipsicótica y conductas suicidas. Un total de 19 informes proporcionaron datos con un apoyo preliminar de potenciales efectos de reducción de riesgo de suicido en olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, y asenapina en









adición a clozapina, y proporcionan algún apoyo al tratamiento con medicación antipsicótica en general. Estos hallazgos preliminares animan a nuevas pruebas de antipsicóticos para efectos sobre la conducta suicida, haciendo uso de evaluaciones explícitas o pre planificadas de la conducta suicida.

**Referencia**: Pompili M, Baldessarini RJ, Forte A, Erbuto D, Serafini G, Fiorillo A, Amore M, Girardi P. Do atypical antipsychotics have antisuicidal effects. A hypothesis-generating overview. Int J Mol Sci. 2016; 17(10). pii: E1700.

#### Fluvoxamina adyuvante en tratamiento con clozapina

**Base**: las nuevas estrategias de optimización de clozapina están justificadas, pues algunos pacientes no consiguen suficiente respuesta y experimentan diversos efectos adversos. fluvoxamina es un potente inhibidor CYP1A2 y puede incrementar la ratio de clozapina a su metabolito primario N-desmethylclozapina (NDMC).

**Objetivos**: este estudio busca revisar todos los efectos farmacodinámicos y el perfil de efectos adversos al cambiar la ratio clozapina/NDMC con fluvoxamina adyuvante.

**Métodos**: se buscó en MEDLINE, Embase y la Cochrane Library con las palabras de búsqueda "clozapina" y "fluvoxamina" sin límite temporal. La lengua se restringió a inglés, escandinavo, polaco y alemán. Los estudios se clasificaron por relevancia según el título y el resumen. Las recomendaciones clínicas de indicaciones / efectos potenciales se graduaron como nivel A, B, C o D dependiendo de estudios de calidad alta, moderado, baja o muy baja, respectivamente.

Resultados: basados en datos de 24 informes/series de casos, siete estudios de cohortes, y dos ensayos controlados aleatorizados, se estudiaron 241 pacientes. La evidencia (A) apoyó que la fluvoxamina adyuvante incrementó los niveles de plasma clozapina. Esto puede aumentar la probabilidad de respuesta en pacientes, donde no se puede conseguir suficientes niveles de plasma clozapina. fluvoxamina adyuvante redujo los efectos metabólicos adversos de la clozapina (B) pero no riesgo de agranulocitosis (B). Aunque los síntomas depresivos u obsesivo compulsivos pueden mejorar, un SSRI sin inhibición CYP1A2 debería usarse (C). Ningún estudió investigó el efecto de fluvoxamina coadyuvante para minimizar la psicosis de rebote de clozapina (D) o para reducir los efectos de fumar sobre los niveles de plasma clozapina (D).

**Conclusiones**: fluvoxamina coadyuvante puede tener potenciales clínicos para optimizar el tratamiento con clozapina, pero se necesitan más estudios clínicos para explorar las implicaciones clínicas.

**Referencia**: Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: A systematic review. Psychopharmacology (Berl). 2016;233(5):741-50. doi: 10.1007/s00213-015-4161-1. Epub 2015 Dec 2.









## Co-iniciación antipsicótica versus monoterapia en la esquizofrenia

Introducción: a pesar de los avances farmacológicos, las opciones de tratamiento para los pacientes con esquizofrenia siguen siendo subóptimos [1] y el co-tratamiento con un segundo antipsicótico es común [2]. Sin embargo, las guías recomiendan el co-tratamiento antipsicótico sólo después de intentos infructuosos de múltiples monoterapias, incluida la clozapina [1, 3], como la evidencia sobre la eficacia y la seguridad es limitada [4] y las preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo, la mortalidad y el aumento del coste existen [5]. Existen dos estrategias para combinar antipsicóticos: co-iniciación de dos agentes al mismo tiempo, o aumento con un segundo antipsicótico con el agente basal. Hasta la fecha, no existe metanálisis sobre las estrategias de co-iniciación antipsicóticas. Por lo tanto, realizamos un metanálisis de la evidencia controlada aleatoria disponible en cuanto a la eficacia, efectividad y seguridad de la co-iniciación antipsicótica en la esquizofrenia.

Métodos: búsqueda sistemática desde la creación de base de datos hasta el 25 de mayo de 2015, en PubMed/ Medline, PsycInfo, CJN, Wang-Fan y CBM, para los ensayos controlados aleatorizados que comparan la co-iniciación de antipsicóticos con monoterapia antipsicótica en ≥ 20 adultos con esquizofrenia. Dos investigadores independientes extrajeron los datos de un metanálisis de efectos aleatorios para calcular las diferencias de medias estandarizadas (DME) o relaciones de riesgo (RR) +/-sus intervalos de confianza (IC) del 95% para resultados continuos y categóricos, respectivamente. Los resultados co-primarios fueron la reducción general de los síntomas y la respuesta definida por el estudio. Los resultados secundarios incluyeron toda causa y la discontinuación por causa específica, psicopatología y efectos adversos. Análisis de subgrupos pre especificados y meta-regresión (para todos los estudios combinados y para estudios ciegos que muestran datos de la última observación realizada (LOCF) por separado.

**Resultados**: meta-análisis de 79 estudios (n = 6,173, duración =  $10,5 \pm 6,2$  semanas), la co-iniciación antipsicótica fue superior a la monoterapia en relación con la reducción general de los síntomas (estudios = 59, n = 4.391, DME = -0.673, IC del 95% -0,878 a -0,468, p <0,001), así como la respuesta definida por el estudio (estudios = 58, n = 4,159, RR = 1,101, IC del 95% = 1,063 a 1,141, p <0,001). Sin embargo, la superioridad fue llevada por estudios de diseño abierto / estudios de observación de casos y no fue evidente en estudios ciego / LOCF (gravedad de los síntomas: estudios = 4, n = 279, DME = -0,062, IC del 95% = -0,359 a 0,235, p = 0,681, respuesta: estudios = 13, n = 805, RR = 0,993, IC del 95% = 0,920 a 1,070, p = 0,845). La no superioridad de la co-iniciación antipsicótica vs monoterapia en estudios ciegos / LOCF se replicó independientemente de los antipsicóticos individuales, la dosificación y la configuración del tratamiento. En los análisis de meta-regresión, una mayor gravedad de los síntomas basales (PANSS) se asoció con menos mejoría de los síntomas (estudios = 49, n = 3,758, Coeficiente = 0,022, IC del 95% = 0,002 a 0,043, p = 0,033) Se asoció con mayor respuesta (estudios = 47, n = 3,519, Coeficiente = 0,008, IC del 95% = 0,002 a 0,015, p = 0,010). Nuevamente, estos resultados no se replicaron en estudios ciegos / LOCF. No surgieron diferencias entre grupos en cuanto a causa general y discontinuación por causa específica, síntomas positivos, generales y depresivos. Sin embargo, la co-iniciación fue superior a la monoterapia en cuanto a síntomas negativos (estudios = 43, n = 3,143, DME = -0,691, IC del 95% = -1,008 a -0,375, p <0001) SMD = -2.266, IC 95% = -4.194 a 0.337, p = 0.221), pero nuevamente ambos resultados no fueron significativos en estudios ciegos / LOCF. No hubo diferencias en cuanto a la discontinuación del tratamiento con efectos adversos (AE) (p = 0,371),









mientras que  $\ge 1$  AE ocurrió menos frecuentemente con co-iniciación (estudios = 16, n = 1,138, RR = 0,779, IC del 95% = 0,649 a 0,934, P = 0,007). La co-iniciación de D2-antagonista -co-iniciación parcial en comparación con la monoterapia con antagonista D2 se asoció con menor estreñimiento (p = 0,004), elevación de la prolactina (p <0,001) y cambio de peso corporal (p = 0,015). Sin embargo, ninguno de los resultados de AE se replicaron en estudios ciegos / LOCF.

**Conclusión**: este primer metanálisis de ensayos controlados aleatorizados que investigan la co-iniciación antipsicótica versus la monoterapia en la esquizofrenia indica que la co-iniciación antipsicótica carece de evidencia ciegos / LOCF para una eficacia superior. La co-iniciación de un antagonista D2 con aripiprazol podría mejorar el estreñimiento, la elevación de la prolactina y el peso corporal en comparación con la monoterapia. Sin embargo, se necesitan más ensayos ciegos y de alta calidad para confirmar / ampliar estos resultados.

**Referencia**: Roldán A, Galling B, Correll C. Antipsychotic co-initiation versus monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. European Neuropsychopharmacology. 2016;26(Suppl 2): S537–S538. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31577-2.

#### Mejora temprana como predictor de una respuesta posterior a antipsicóticos

**Objetivo**: cuánto han de esperar los facultativos antes de considerar un antipsicótico ineficaz y cambiar el tratamiento en la esquizofrenia es una cuestión clínica no resuelta. Las directrices difieren sustancialmente a este respecto. Los autores realizaron un metanálisis de prueba diagnóstica utilizando principalmente datos de pacientes individuales para evaluar si la falta de mejoría a la semana 2 predice la falta de respuesta posterior.

**Método**: la búsqueda incluyó EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, PsycINFO, Cochrane Library, CINAHL y listas de referencias de artículos relevantes, complementadas con solicitudes a los autores de todos los estudios relevantes. El resultado principal fue la predicción de la falta de respuesta, definida como una reducción de <50% en la puntuación total en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) así como en la Escala de Valoración Psiquiátrica Breve (BPRS) (correspondiente a al menos mucho mejor) desde la línea base hasta el punto final (4-12 semanas), con una mejoría de <20% PANSS o BPRS (correspondiente a menos que mínimamente mejorado) en la semana 2. Los resultados secundarios fueron ausencia de remisión sintomática transversal y <20% de reducción PANSS o BPRS en el punto final. Las posibles variables moderadoras fueron examinadas por meta-regresión.

**Resultados**: en 34 estudios (N = 9.460), una reducción de <20% PANSS o BPRS en la semana 2 predijo la no respuesta en el punto final con una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo (VPP) del 90%. El uso de datos para los casos observados (especificidad = 86%, PPV = 85%) o falta de remisión (especificidad = 77%, PPV = 88%) dio resultados similares. Por el contrario, el uso de la definición de <20% de reducción en el punto final arrojó peores resultados (especificidad = 70%, PPV = 55%). La especificidad de la prueba se moderó significativamente por una duración de ensayo <6 semanas, una mayor gravedad de la enfermedad basal y una duración más corta de la enfermedad.









**Conclusiones**: los pacientes que ni siquiera mejoran mínimamente en la semana 2 de tratamiento antipsicótico son poco proclives a responder más tarde y pueden beneficiarse de un cambio en el tratamiento.

Referencia: Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkis H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S. Early Improvement as a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. Am J Psychiatry. 2015;172(7):617-29.

#### Intervenciones psicoterapéuticas

# El ejercicio mejora los síntomas clínicos, la calidad de vida, el funcionamiento global y la depresión en la esquizofrenia

El ejercicio físico puede ser valioso para los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia ya que puede tener un efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos, la calidad de vida y la cognición.

**Métodos**: se realizó una búsqueda sistemática utilizando PubMed (Medline), Embase, PsychInfo y Cochrane Database of Systematic Comentarios. Se incluyeron estudios controlados e incontrolados que investigaron el efecto de cualquier tipo de intervenciones de ejercicio físico en trastornos del espectro de la esquizofrenia. Las medidas de resultado fueron síntomas clínicos, calidad de vida, funcionamiento global, depresión o cognición. Los metanálisis se realizaron utilizando el software de Meta-Análisis Comprensivo. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular los tamaños del efecto ponderado global en la g de Hedges.

**Resultados**: se incluyeron 29 estudios, que examinaron 1109 pacientes. El ejercicio fue superior a las condiciones de control para mejorar la gravedad total de los síntomas (k = 14, n = 719: g de Hedges = 0,39, P <0,001), positivo (g = 15, g = 715: g <0,01), negativa (g = 18, g = 854: g de las setas = 0,49, g <0,001) y general (g = 10, g = 475. 05), los síntomas, la calidad de vida (g = 11, g = 770: Coberturas 'g = .55, g <.001), el funcionamiento global (g = 5, g = 342: Hedges' g = .32, g <01), y síntomas depresivos (g = 7, g = 337: g de las setas = 0,71, g <0,001). Yoga, específicamente, mejoró el subdominio cognitivo a largo plazo de la memoria, mientras que el ejercicio en general o en cualquier otra forma no tuvo ningún efecto sobre la cognición.

**Conclusión**: el ejercicio físico es un robusto tratamiento complementario para mejorar los síntomas clínicos, la calidad de vida, el funcionamiento global y los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. El efecto sobre la cognición no está demostrado, pero puede estar presente para el yoga.

**Referencia**: Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull. 2016;42(3):588-99. doi: 10.1093/schbul/sbv164.









## Tratamientos psicosociales: evaluación de paradigmas teóricamente divergentes

**Objetivo general**: en este trabajo se analizan cronológicamente cuatro tratamientos psicosociales teóricamente divergentes para la esquizofrenia, cada uno destinado a aumentar el tratamiento farmacológico. El objetivo es familiarizar a los lectores con una muestra de tratamientos psicosociales bien establecidos para proporcionar una perspectiva mejorada sobre tratamientos psicosociales nuevos y futuros para la esquizofrenia. Se investigaron las implicaciones clínicas y las direcciones futuras de investigación. Se buscaron los paradigmas de la capacitación en habilidades sociales, terapia cognitivo-conductual, remediación cognitiva y terapia cognitivo-cognitiva y se resumió la literatura existente para cada uno de ellos con énfasis en: 1) Metodología de tratamiento; 2) métodos de tratamiento particulares; 3) Observación de los datos de eficacia y efectividad.

Resultados / Conclusiones: cada una de las cuatro metodologías de tratamiento discutidas evidencia fortalezas específicas y debilidades específicas para la práctica clínica, sin una metodología superior clara en todas las poblaciones / situaciones clínicas. La investigación futura debe continuar examinando los tratamientos cognitivos sociales, así como los efectos de los tratamientos psicosociales combinados.

**Referencia**: Clark CM. Psychosocial Treatments for Schizophrenia: An Evaluation of Theoretically Divergent Treatment Paradigms, and Their Efficacy. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2016;10(1):41-50. doi: 10.3371/CSRP.CL.061213.

#### Nidoterapia para personas con esquizofrenia

La nidoterapia es un método terapéutico que pretende principalmente modificar el entorno de las personas con esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves, mientras trabaja en conjunto con, o junto con otros tratamientos. En lugar de centrarse en tratamientos o intervenciones directas, el objetivo es ayudar al individuo a identificar la necesidad y trabajar en realizar cambios ambientales con el objetivo de minimizar el impacto de cualquier forma de trastorno mental en el individuo y en la sociedad.

**Objetivos**: revisar los efectos de la nidoterapia añadido a la atención estándar, en comparación con la atención estándar o sin tratamiento para las personas con esquizofrenia o trastornos relacionados. Métodos de búsqueda: Se realizaron búsquedas en el Cochrane Schizophrenia Group Trials Register (diciembre de 2011).

**Criterios de selección**: todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la nidoterapia con tratamiento estándar o sin tratamiento., Recopilación y análisis de datos: Seleccionamos de forma independiente y evaluamos la calidad de los ensayos potenciales. Hemos extraído los datos de forma fiable. Se calcularon las relaciones de riesgo (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) de datos dicotómicos homogéneos. Los datos de escala sólo se extrajeron de escalas válidas. Para los datos de puntos finales continuos no sesgados, se estimó la diferencia de medias (MD) entre los grupos. En los datos se han presentado datos distorsionados y se analizan como «otros datos», con medios reconocidos y desviaciones estándar. Se evaluó el riesgo de sesgo para el estudio incluido y se utilizó GRADE para crear una tabla de "Resumen de hallazgos".









Resultados principales: se incluyó sólo un estudio que comparó el tratamiento estándar mejorado con nidoterapia con el tratamiento estándar solo (total de 52 participantes). Este estudio fue clasificado por sus autores como un "estudio piloto". La duración del estudio incluido fue de 18 meses en total. El estudio único examinó los efectos a corto plazo (hasta seis meses) y mediano plazo (entre seis y 12 meses) de la atención estándar con nidoterapia mejorada versus la atención estándar. La atención estándar mejorada con nidoterapia fue favorecida sobre la atención estándar para el funcionamiento social en tanto a corto plazo (n = 50, 1 RCT, MD -2.10, IC del 95% -4.66 a 0.46) como a mediano plazo (n = 37, 1 RCT, MD -1.70, IC del 95% -4.60 a 1.20,). Sin embargo, estos resultados no alcanzaron significación estadística. Los resultados sobre el compromiso con los servicios no hospitalarios favorecieron al grupo de intervención tanto a corto plazo (n = 50, 1 RCT, MD 2.00, IC del 95%: 0.13 a 3.87) como a mediano plazo (n = 37, 1 RCT, MD 1.70, % CI -0,09 a 3,49), con significación estadística evidente a corto plazo, pero no a medio plazo. Los resultados de las personas que abandonaron el estudio precozmente favorecieron la intervención a corto plazo (n = 52, 1 ECA, RR 0,86; IC del 95%: 0,06 a 12,98), con ligero favor del grupo control a medio plazo (n = 50; RR 0,99, IC del 95%: 0,39 a 2,54); Nuevamente, estos resultados no alcanzaron significación estadística. Los resultados de los efectos adversos / eventos de muerte (medidos a los 12 meses) favorecían la intervención (n = 52, 1 ECA, RR 0,29, IC del 95%: 0,01 a 6,74, muy baja calidad) pero sin significación estadística. Se dispuso de resultados distorsionados para el estado mental, el uso del servicio y los resultados económicos, y presentar un cuadro mixto de los beneficios de la nidoterapia.

**Conclusiones de los autores**: se necesitan más investigaciones sobre los posibles beneficios o daños de esta terapia recién formulada. Hasta que tales investigaciones estén disponibles, los pacientes, los clínicos, los administradores y los responsables políticos deberían considerarlo un enfoque experimental.

**Referencia**: Chamberlain IJ, Sampson S. Nidotherapy for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD009929. doi: 10.1002/14651858.CD009929.pub2.

## Terapia de apoyo para la esquizofrenia

La terapia de apoyo es a menudo usada cuidados clínicos diarios y en estudios de evaluación de otros tratamientos.

**Objetivos**: revisar los efectos de la terapia de apoyo en comparación con la atención estándar, u otros tratamientos, además de la atención estándar para las personas con esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda**: para esta actualización se buscón en el grupo de registros de ensayos de la esquizofrenia de la Cochrane (noviembre de 2012).

Criterios de selección: todos los ensayos aleatorios que incluyeron a personas con esquizofrenia y que compararon la terapia de apoyo con cualquier otro tratamiento o atención estándar. Recopilación y análisis de datos: Se seleccionaron estudios fiables. La calidad calificó estos y los datos extraídos. Para los datos dicotómicos, se estimó la razón de riesgo (RR) utilizando un modelo de efectos fijos con intervalos de confianza del 95% (IC). Cuando fue posible, realizamos análisis de intención de tratar (intention-to-treat analysis). Para datos continuos, se estimó el efecto fijo de diferencia de medias









(MD) con IC del 95%. Se estimó la heterogeneidad (técnica I (2)) y el sesgo de publicación. Utilizamos GRADE para calificar la calidad de la evidencia.

**Principales resultados**: se añadieron cuatro nuevos ensayos después de la búsqueda de 2012. La revisión incluye ahora 24 estudios relevantes, con 2126 participantes. En general, la evidencia fue de muy baja calidad. No encontramos diferencias significativas en los resultados primarios de la recaída, la hospitalización y el funcionamiento general entre la terapia de apoyo y la atención estándar. Sin embargo, hubo diferencias significativas que favorecieron otros tratamientos psicológicos o psicosociales sobre la terapia de apoyo. (4 ECAs, n = 306, RR 1,82 CI 1,11 a 2,99, muy baja calidad de la evidencia), mejoría clínica en estado mental (3 ECAs, n = 194, RR 1,27 IC 1,04 a 1,54, muy baja calidad de Evidencia) y satisfacción del tratamiento para el receptor de la atención (1 ECA, n = 45, RR 3.19 IC 1.01 a 10.7, muy baja calidad de la evidencia). Para esta comparación, no encontramos evidencia de diferencias significativas para la tasa de recaída, dejando el estudio temprano y la calidad de vida. Cuando comparamos la terapia de apoyo con la terapia cognitivo-conductual (TCC), de nuevo no encontramos diferencias significativas en los resultados primarios. Hubo datos muy limitados para comparar la terapia de apoyo con la terapia familiar y la psicoeducación, y ningún estudio proporcionó datos referentes a cambios clínicamente importantes en el funcionamiento general, uno de nuestros resultados primarios de interés.

Conclusiones de los autores: no hay datos suficientes para identificar una diferencia en resultado entre la terapia de apoyo y la atención estándar. Existen varios resultados, entre ellos la hospitalización y el estado mental general, que indican ventajas para otras terapias psicológicas con respecto a la terapia de apoyo, pero estos hallazgos se basan en unos pocos estudios pequeños en los que calificamos la evidencia como de muy baja calidad. La investigación futura se beneficiaría de ensayos más grandes que usan la terapia de apoyo como el brazo principal del tratamiento en lugar del comparador.

**Referencia**: Buckley LA, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 14; (4):CD004716. doi: 10.1002/14651858.CD004716.pub4.

#### Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia

Las revisiones sistemáticas y los metanálisis son una fuente primaria de evidencia al evaluar los beneficios de la rehabilitación cognitiva (CR) en la esquizofrenia. Estos estudios están diseñados para sintetizar rigurosamente la literatura científica. Sin embargo, no se puede suponer que sea de alta calidad metodológica.

Los objetivos de este informe fueron: 1) revisar el uso de revisiones sistemáticas y metanálisis sobre CR en la esquizofrenia; 2) llevar a cabo una evaluación metodológica sistemática de los informes publicados que examinen los beneficios de esta intervención en los dominios principales de los resultados; Y 3) comparar la correspondencia entre calidad metodológica y presentación de informes.

**Método**: se buscaron bases de datos electrónicas para artículos relevantes. Veintiuna revisiones cumplieron con los criterios de inclusión y fueron calificadas de acuerdo con la lista de verificación AMSTAR, una escala validada de calidad metodológica.









**Resultados**: la mayoría de las revisiones sistemáticas y metanálisis compartieron fortalezas y estaban dentro de un nivel "medio" de calidad metodológica. Sin embargo, hubo áreas consistentes de debilidad potencial que no fueron abordadas por la mayoría de las revisiones. Estas incluyeron la falta de registro del protocolo, la incertidumbre con respecto a la extracción independiente de datos y los procedimientos de consenso, y la evaluación mínima del sesgo de publicación. Por otra parte, la calidad de la dirección puede no necesariamente ser paralela a la calidad de la información, lo que sugiere que la consideración de estos métodos de forma independiente puede ser importante.

**Conclusiones**: las revisiones sobre CR para la esquizofrenia son una valiosa fuente de evidencia. Sin embargo, la calidad metodológica de estos informes puede requerir consideración adicional. El mejoramiento de la calidad de la dirección es esencial para permitir que la literatura de investigación sea interpretada con confianza.

**Referencia**: Bryce S, Sloan E, Lee S, Ponsford J, Rossell S. Cognitive remediation in schizophrenia: A methodological appraisal of systematic reviews and meta-analyses. J Psychiatr Res. 2016; 75:91-106. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.004.

#### Yoga versus atención estándar

Yoga es una antigua práctica espiritual que se originó en la India y que actualmente se acepta en el mundo occidental como una forma de relajación y ejercicio. Ha sido de interés determinar su eficacia como tratamiento adyuvante al tratamiento estándar en la esquizofrenia.

**Objetivos**: examinar los efectos del yoga frente a la atención estándar para las personas con esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda**: se realizaron búsquedas en los ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia Registro (noviembre de 2012 y 29 de enero de 2015), que se basa en búsquedas regulares de MEDLINE, PubMed, EMBASE, CINAHL, BIOSIS, AMED, PsycINFO y registros de ensayos clínicos. Se realizaron búsquedas en las referencias de todos los estudios incluidos. Criterios de selección: Todos los ensayos controlados aleatorios (ECA), incluidas las personas con esquizofrenia que comparan el yoga con el control de la atención estándar.

Recolección de datos y análisis: el equipo de revisión seleccionó de forma independiente los estudios, la calidad evaluada y los datos extraídos. Para los resultados binarios, se calculó la razón de riesgo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC), en una intención de tratar la base. Para los datos continuos, se estimó la diferencia de medias (MD) entre los grupos y su IC del 95%. Se utilizaron efectos mixtos y efectos fijos para los análisis. Se analizaron los datos de heterogeneidad (I (2)), se evaluó el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y se crearon las tablas de "Resumen de hallazgos" utilizando GRADE (Clasificación de Recomendaciones Evaluación, Desarrollo y Evaluación).

**Principales resultados**: se incluyeron ocho estudios en la revisión. Todos los resultados fueron a corto plazo (menos de seis meses). Hubo claras diferencias en una serie de resultados a favor del grupo de yoga, aunque estos se basaron en un estudio cada uno, con la excepción de dejar el estudio temprano. Se incluyeron el estado mental (mejoría en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo, 1 ECA, n = 83,









RR 0,70 IC 0,55 a 0,88, evidencia de calidad media), el funcionamiento social (mejoría en la Escala de Funcionamiento Ocupacional Social, 1 ECA, RR 0,88 CI 0,77 a 1, evidencia de calidad media), calidad de vida (promedio de subescalas de calidad de vida de la encuesta corta (SF-36), 1 ECA, n = 60, MD 15,50, IC del 95% 4,27 a 26,73, evidencia de baja calidad), y dejando el estudio temprano (8 ECAs, n = 457, RR 0,91 CI 0,6 a 1,37, evidencia de calidad media). Para el resultado de la salud física, no hubo una clara diferencia entre los grupos (cambio promedio SF-36 subescala de salud física, 1 ECA, n = 60, MD 6,60, IC del 95% -2,44 a 15,64, evidencia de baja calidad). Sólo un estudio informó efectos adversos, no encontrando incidencia de eventos adversos en ningún grupo de tratamiento. Esta revisión estuvo sujeta a un número considerable de resultados perdidos, que incluyeron el estado global, el cambio en la cognición, los costos de la atención, el efecto sobre la atención estándar, la intervención de servicios, la discapacidad y las actividades de la vida diaria.

Conclusión de los autores: algunas pruebas positivas a favor del yoga sobre el control de la atención estándar, esto debe interpretarse con cautela en vista de los resultados basados en gran medida cada uno en un estudio con el tamaño de la muestra limitada y de seguimiento a corto plazo. En general, no se informaron muchos resultados y la evidencia presentada en esta revisión es de baja a moderada calidad, demasiado débil para indicar que el yoga es superior al control de atención estándar para el manejo de la esquizofrenia.

**Referencia**: Broderick J, Knowles A, Chadwick J, Vancampfort D. Yoga versus standard care for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD010554. doi: 10.1002/14651858.CD010554.pub2.

#### La rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: Situación actual y perspectivas futuras

**Objetivos:** este estudio tiene como objetivo revisar la literatura científica actual sobre la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. En particular, se presentan los principales protocolos estructurados de remediación cognitiva desarrollados para la esquizofrenia y se resumen los principales resultados reportados en metanálisis recientes. También se discuten los posibles beneficios de la remediación cognitiva en el curso temprano de la esquizofrenia y en sujetos con riesgo de psicosis.

**Métodos:** se ha llevado a cabo la búsqueda electrónica de los estudios pertinentes que aparecieron en la base de datos PubMed hasta abril de 2013 y se han tenido en cuenta todos los metanálisis y artículos de revisión sobre la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia.

**Resultados:** se han diseñado, aplicado y evaluado numerosos programas de intervención, con el objetivo de mejorar la cognición y el funcionamiento social en la esquizofrenia. Varios exámenes cuantitativos han establecido que la rehabilitación cognitiva es eficaz para reducir los déficits cognitivos y mejorar el resultado funcional del trastorno. Además, los estudios disponibles apoyan la utilidad de la remediación cognitiva cuando se aplican en el curso temprano de la esquizofrenia e incluso en sujetos en riesgo de la enfermedad.

**Conclusiones:** la remediación (rehabilitación) cognitiva es un enfoque prometedor para mejorar el funcionamiento del mundo real en la esquizofrenia y debe considerarse una estrategia clave para la intervención temprana en las psicosis.









**Referencia**: Barlati S, Deste G, De Peri L, Ariu C, Vita A. Cognitive remediation in schizophrenia: current status and future perspectives. Schizophr Res Treatment. 2013; 2013:156084. doi: 10.1155/2013/156084.

#### Intervenciones no farmacológicas en esquizofrenia precoz: rehabilitación cognitiva

**Objetivos:** existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que las barreras a la recuperación funcional están asociadas con una serie de deficiencias neurocognitivas en el curso temprano y posterior de la esquizofrenia. Dada la influencia significativa de las funciones cognitivas sobre el funcionamiento diario, varios enfoques de formación cognitiva se han desarrollado para mejorar los déficits cognitivos en la esquizofrenia. Una cantidad creciente de datos sugiere que la rehabilitación cognitiva conduce a mejoras no sólo en la cognición, sino también en los resultados funcionales de la esquizofrenia. Algunos investigadores especulan que los déficits de cognición son más susceptibles a la rehabilitación durante las primeras fases de la enfermedad, en lugar de cuando la cronicidad se ha desarrollado. A pesar de los ampliamente citados beneficios de la rehabilitación cognitiva en pacientes de curso a largo plazo, menos estudios han examinado hasta qué punto la rehabilitación cognitiva tiene implicaciones prácticas en las primeras etapas de la esquizofrenia. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura disponible sobre rehabilitación cognitiva en la fase prodrómica y el curso temprano de la esquizofrenia.

**Método:** esta revisión resume los resultados de los cambios cognitivos inducidos en el curso temprano y las fases prodrómicas de la esquizofrenia por diferentes enfoques de rehabilitación cognitiva. Se realizaron búsquedas electrónicas en la base de datos PubMed y se han tenido en cuenta todos los estudios publicados hasta enero de 2013. Los estudios controlados del entrenamiento cognitivo se discuten en más detalle.

**Resultados:** pocos estudios sobre los efectos de los programas de capacitación cognitiva se han realizado en el primer episodio o en la esquizofrenia temprana, y sólo se han realizado tres estudios en la fase prodrómica de la enfermedad o en sujetos con riesgo de psicosis. Los estudios disponibles apoyan la utilidad de la rehabilitación cognitiva cuando se aplican en el curso temprano de la esquizofrenia y en sujetos en riesgo de la enfermedad.

**Conclusiones:** aunque se han logrado resultados positivos preliminares, se necesita más investigación empírica para confirmar la eficacia de la remediación cognitiva en el curso temprano de la esquizofrenia y los estudios futuros deberían abordar la cuestión de la utilidad de la remediación cognitiva en las fases prodrómicas de la esquizofrenia o en sujetos en riesgo de psicosis.

**Referencia**: Barlati S, De Peri L, Deste G, Vita A. Non-pharmacological interventions in early schizophrenia: Focus on cognitive remediation. Journal of Psychopathology. 2015; 21:1-12.

#### Intervenciones psicosociales para la esquizofrenia muy temprana y de inicio precoz

**Objetivo de la revisión**: la esquizofrenia muy precoz (VEOS) y la esquizofrenia precoz (EOS) representan formas más graves del trastorno, con claras diferencias con la esquizofrenia de inicio en









el adulto (AOS). Sin embargo, hay una clara falta de evidencia con respecto a la eficacia de las intervenciones psicosociales en este grupo de pacientes, y hasta la fecha no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema. El objetivo de este artículo es revisar los conocimientos y evidencias actuales sobre la eficacia de las intervenciones psicosociales en VEOS / EOS.

**Resultados recientes**: un total de ocho artículos fueron elegibles para su inclusión. Cuatro estudios evaluaron las intervenciones psicoeducativas y familiares para los pacientes con VEOS / EOS, mientras que cuatro estudios se centraron en la terapia cognitivo-conductual o rehabilitación cognitiva. En general, encontramos algunas pruebas preliminares de la eficacia de las intervenciones psicosociales en el tratamiento de VEOS / EOS. Esta evidencia fue más fuerte para la remediación (rehabilitación) cognitiva.

**Resumen**: hasta ahora, VEOS / EOS se han tratado principalmente con intervenciones psicosociales basadas en evidencias de intervenciones adaptadas y probadas en adultos. Aunque aún se necesitan estudios más concluyentes, gracias a los recientes ensayos clínicos, ahora tenemos una mayor evidencia para apoyar la eficacia de las intervenciones psicosociales en EOS / VEOS.

**Referencia**: Armando M, Pontillo M, Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. Curr Opin Psychiatry. 2015;28(4):312-23. doi: 10.1097/YCO.000000000000165.

#### Programas de habilidades sociales

Los programas de habilidades sociales (SSP) son estrategias de tratamiento dirigidas a mejorar el desempeño social y reducir la angustia y la dificultad experimentada por personas con diagnóstico de esquizofrenia y pueden ser incorporadas como parte del paquete de rehabilitación para personas con esquizofrenia

**Objetivos**: investigar los efectos de los programas de entrenamiento de habilidades sociales en comparación con la atención estándar para las personas con esquizofrenia. Métodos de búsqueda: Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (noviembre de 2006 y diciembre de 2011), que se basa en búsquedas regulares de CINAHL, AMED, EMBASE, PubMed, MEDLINE, PsycINFO, y registros de ensayos clínicos.

**Criterios de selección**: se incluyeron todos los ECA de programas de habilidades sociales versus atención estándar que involucra a personas con enfermedades mentales graves., Recopilación y análisis de datos: Se extrajeron los datos de forma independiente. Para los datos dicotómicos se calcularon las relaciones de riesgo (RR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC) en intención de tratar. Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (MD) y los IC del 95%.

**Principales resultados**: se incluyeron 13 ensayos aleatorios (975 participantes). Estos evaluaron los programas de habilidades sociales versus el cuidado estándar, o grupo de discusión. Encontramos evidencia a favor de programas de habilidades sociales en comparación con la atención estándar en todas las medidas de funcionamiento social. También se encontró que las tasas de recaída y rehospitalización eran más bajas para las habilidades sociales en comparación con la atención estándar









(recaída: 2 ECA, n = 263, RR 0,52 IC 0,34 a 0,79, evidencia de muy baja calidad) (rehospitalización: 1 ECA, n = 143, RR 0,53 IC 0,30 a 0,93, evidencia de muy baja calidad) y los resultados del estado mental de los participantes (1 ECA, n = 91, MD -4,01 CI -7,52 a -0,50, evidencia de muy baja calidad) fueron mejores en el grupo que recibía programas de habilidades sociales. El estado global fue medido en un ensayo, los resultados favorecieron las habilidades sociales (1 ECA, n = 67, RR 0,29 IC 0,12 a 0,68, evidencia de muy baja calidad). La calidad de vida también mejoró en el programa de habilidades sociales en comparación con la atención estándar (1 RCT, n = 112, MD -7,60 CI -12,18 a -3,02, evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, cuando los programas de habilidades sociales se compararon con un grupo de discusión de control, no encontramos diferencias significativas en el funcionamiento social de los participantes, tasas de recaída, estado mental o calidad de vida, una vez más la calidad de la evidencia de estos resultados fue muy baja.

Conclusiones: en comparación con la atención estándar, la formación en habilidades sociales puede mejorar las habilidades sociales de las personas con esquizofrenia y reducir las tasas de recaída, pero en la actualidad, la evidencia es muy limitada con datos calificados como de muy baja calidad. Cuando se comparó la capacitación en habilidades sociales con grupos de discusión, no hubo diferencias en los resultados de los pacientes. Las diferencias culturales podrían limitar la aplicabilidad de los resultados actuales, ya que la mayoría de los estudios publicados se realizaron en China. Si el entrenamiento de habilidades sociales puede mejorar el funcionamiento social de las personas con esquizofrenia en diferentes contextos sigue siendo poco claro y debe ser investigado en un gran multicéntrico ensayo controlado aleatorio.

**Referencia**: Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, Bergman H. Social skills programmes for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;(6):CD009006. doi: 10.1002/14651858.CD009006.pub2.

#### Entrenando a reconocer los signos tempranos de recurrencia

Antecedentes: la esquizofrenia tiene una prevalencia a lo largo de la vida de menos de un uno por ciento. Los estudios han indicado que síntomas tempranos, que son idiosincráticos para la persona con esquizofrenia (signos tempranos de alarma), preceden a veces la recaída psicótica aguda. Las intervenciones sobre los signos de alarma precoces proponen que el entrenamiento para detectar y manejar los signos de alarma tempranos inminentes a la recaída pueden prevenir o retrasar la recaída psicótica aguda.

**Objetivos:** comparar la efectividad de las intervenciones sobre los signos de alarma precoces más tratamiento habitual incluyendo y no incluyendo psicoterapia, en el momento de la recaída, hospitalización, funcionamiento y sintomatología positiva y negativa.

**Métodos de búsqueda:** búsqueda en bases de datos incluyendo el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane (julio de 2007 y mayo de 2012) el cual se basa en búsquedas regulares de BIOSIS, CENTRAL, CINAHL, EMBASE, MEDLINE y PsycINFO. Las referencias de todos los estudios identificados fueron revisadas para su inclusión. Inspeccionamos el Registro de Investigación Nacional









del Reino Unido y contactamos con compañías farmacéuticas relevantes y con autores de ensayos para información adicional.

**Criterios de selección:** incluimos todos los ensayos controlados aleatorizados (RCTs) que comparasen intervenciones sobre los signos de alarma temprana más tratamiento habitual para personas con esquizofrenia u otras psicosis no-afectivas.

Recogida de datos y análisis: evaluamos la calidad de los estudios incluidos y extrajimos los datos. Si más del 50% de los participantes se perdían en el seguimiento el estudio se excluía. Para los resultados binarios calculamos estimaciones estándar de la "risk ratio" (RR) y el correspondiente intervalo de confianza (CI) con un 95%, para los resultados continuos, calculamos las diferencias medias (MD) con estimación de los errores estándar y para los resultados "tiempo hasta el evento" calculamos las tasas de riesgo proporcionales Cox (HRs) y el CI 95% asociado. Evaluamos el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y evaluamos la calidad general de los estudios mediante GRADE.

Resultados principales: treinta y dos RCTs y dos RCTs por grupos que aleatorizaron 3554 personas, satisficieron los criterios de inclusión. Solo un estudio examinó los efectos de las intervenciones sobre los signos de alarma precoces sin intervenciones psicológicas adicionales y muchos de los resultados de esta revisión no fueron informados o lo fueron pobremente. Significativamente menos personas recayeron con las intervenciones sobre los signos de alarma precoces que con la atención normal (23% contra 43%; RR 0.53, 95% Cl 0.36 a 0.79; 15 RCTs, 1502 participantes; evidencia de muy baja calidad). El tiempo hasta la recaída no varió significativamente entre los grupos de intervención (6 RCTs, 550 participantes; evidencia de muy baja calidad). El riesgo de re-hospitalización fue significativamente menor con las intervenciones sobre los signos de alarma precoces comparado con el cuidado normal (19% contra 39%; RR 0.48; 95% Cl 0.35 a 0.66; 15 RCTs, 1457 participantes; evidencia de muy baja calidad). El tiempo hasta la re-hospitalización no difirió significativamente entre grupos de intervención (6 RCTs; 1149 participantes; evidencia de muy baja calidad). La satisfacción de los participantes con el cuidado y los costes económicos no fueron concluyentes debido a falta de evidencia.

Conclusiones de los autores: esta revisión indica que las intervenciones sobre los signos de alarma precoces pueden tener un efecto positivo sobre las proporciones de personas re-hospitalizadas y sobre las tasas de recaídas, pero no sobre el tiempo hasta la recurrencia. Sin embargo, la calidad general de la evidencia fue muy baja, indicando que no sabemos si las intervenciones sobre los signos de alarma precoces tendrán un efecto similar fuera de los ensayos y que es muy probable que posteriores investigaciones alteren estas estimaciones. Además, las intervenciones sobre los signos de alarma precoces fueron usadas a la vez que otras intervenciones psicológicas y no sabemos si serían efectivas por sí solas. Pueden ser costo-efectivas debido a la reducción de la hospitalización y las tasas de recaídas, pero antes de que los servicios de salud mental consideren de forma rutinaria proveer intervenciones psicológicas que incluyan el reconocimiento precoz y el manejo temprano de los signos de alarma precoces para adultos con esquizofrenia, es necesaria más investigación que aporte evidencias de calidad moderada o alta en relación con la eficacia de las intervenciones sobre los signos de alarma precoces añadidas al tratamiento habitual sin intervenciones psicológicas adicionales, o clarifica los tipos de intervenciones psicológicas adicionales que pueden ayudar a su eficacia. Se









deberían hacer RCTs adecuadamente capaces y diseñados para minimizar el riesgo de sesgos y ser transparentemente informados. Deberían, así mismo, evaluar sistemáticamente costes y usos de recursos, resultados de eficacia a lo largo del tiempo y otras variables que son importantes para las personas con una enfermedad mental grave y sus cuidadores.

**Referencia**: Morriss R, Vinjamuri I, Faizal MA, Bolton CA, McCarthy JP. Training to recognise the early signs of recurrence in schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD005147. doi: 10.1002/14651858.CD005147.pub2.

### La efectividad de la intervención basada en el mindfulness

Antecedentes: con beneficios conocidos en otras enfermedades mentales, ha habido un interés creciente en entender los efectos de la intervención basada en el mindfulness (MBI) en la esquizofrenia. La revisión sistemática pretende reunir y sintetizar la evidencia relacionada con la efectividad de la MBI para personas con esquizofrenia.

**Métodos:** la revisión se realizó de acuerdo con la declaración "Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-analyses (PRISMA). Se buscaron sistemáticamente estudios relevantes a partir de siete importantes bases de datos electrónicas. Los estudios incluidos fueron evaluados en cuanto a su calidad metodológica usando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo habitual de la Cochrane. Se calcularon los tamaños de los efectos estimados de los resultados principales del estudio para evaluar/ estimar la magnitud de los efectos del tratamiento de la MBI en esquizofrenia.

**Resultados:** seis estudios experimentales fueron seleccionados para su inclusión en el análisis. Los resultados no fueron apropiados para ser agrupados para un metanálisis debido a variaciones importantes en los diseños de los estudios, intervenciones y las medidas de resultados informadas. Los hallazgos muestran que hay un efecto potencial de la MBI para pacientes con esquizofrenia sobre la regulación emocional, funcionamiento global y prevención de recaídas. Sin embargo, hubo evidencia insuficiente que indicase estos efectos prometedores.

**Conclusión:** aunque la intervención basada en el mindfulness puede dar lugar a varios beneficios en esquizofrenia, hay evidencia insuficiente para demostrar sus prometedores efectos y hacer recomendaciones basadas en la evidencia. Está justificada más investigación para identificar los componentes terapéuticos y los efectos del tratamiento con MBI en muestras diferentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

**Referencia**: Yan Lam A, Tong Chien W. The effectiveness of mindfulness-based intervention for people with schizophrenia: A systematic review. The effectiveness of mindfulness-based intervention for people with schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatry (London). 2016; 6(5):208–222.

#### Telepsiquiatría en la evaluación y el tratamiento de la esquizofrenia

**Antecedentes:** la tecnología de la telesalud se ha hecho más disponible para los proveedores como forma de tratamiento de las enfermedades crónicas. La consideración de aplicabilidad de las tecnologías de telesalud en el tratamiento de la esquizofrenia exige la revisión de su base de evidencia









a la luz de las necesidades y desafíos especiales en el tratamiento de esta población. Nuestros objetivos son evaluar los tipos y naturaleza de las intervenciones a distancia para pacientes con esquizofrenia, tanto basadas en el teléfono, como en internet o en sistemas de telesalud basados en video.

**Método:** la búsqueda incluyó las siguientes bases de datos: MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, the Cochrane Library, the Cochrane Database of SystematicReviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects and EMBASE, para los términos, solos o en combinación con esquizofrenia, telepsiquiatría, telemedicina, telepsicología, comunicación satélite y comunicación remota. Los criterios de inclusión fueron: artículos que tratasen sobre intervenciones basadas en el teléfono, internet o video; y estudios que enfatizaran el desarrollo de una intervención, viabilidad o ensayos clínicos. Los de exclusión fueron: estudios de caso único; y estudios no escritos en inglés. Con nuestros términos de búsqueda encontramos un total de 390 artículos de los cuales solo 18 fueron relevantes.

**Resultados:** basados en los limitados datos disponibles, el uso de modalidades relacionadas con el teléfono, internet o la videoconferencia parecen ser viables en pacientes con esquizofrenia. Además, los investigadores necesitarían centrarse en desarrollar nuevas intervenciones y en determinar si estos acercamientos pueden mejorar los resultados de los pacientes.

**Referencia**: Kasckow J, Felmet K, Appelt C, Thompson R, Rotondi A, Haas G. Telepsychiatry in the assessment and treatment of schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014;8(1):21-27A. doi: 10.3371/CSRP.KAFE.021513.

#### La toma de decisiones interactivas en pacientes con esquizofrenia

Revisión sobre la toma de decisiones interactivas en pacientes con esquizofrenia. Se incluyó tres artículos originales publicados en revistas revisadas por pares que coincidían con los criterios de inclusión. Además, se identificó varios resúmenes de conferencias que informan de resultados de experimentos o estudios similares ya publicados.

Los pacientes con esquizofrenia parecen jugar de una manera menos estratégica hacer ofertas justas, aceptar ofertas más injustas y también juzgar mal las situaciones de negociación.

Los pacientes con esquizofrenia parecen mostrar diferencias sustanciales en su comportamiento en comparación con individuos sanos. Sin embargo, hasta la fecha todavía hay poca información sobre las características detalladas y el alcance de este comportamiento.

**Referencia**: Franz M, Ranger J, Hanewald B, Gallhofer B, Lay B. Interactive decision-making in patients with schizophrenia: A systematic review. Pharmacopsychiatry. 2012 Nov;45(7):261-8. doi: 10.1055/s-0032-1312609.

#### Intervenciones de salud sexual

Las enfermedades mentales graves (SMI), como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, persisten con el tiempo y pueden causar una discapacidad extensa que conduce a deficiencias en el funcionamiento social y ocupacional. Las personas con SMI tienen una mayor morbilidad y mortalidad debido a una









enfermedad física que la población general y pueden tener más probabilidades de participar en comportamientos sexuales de alto riesgo (por ejemplo, relaciones sexuales sin protección, participación múltiple, participación en el comercio sexual y uso ilícito de drogas) Riesgo de peores resultados de salud sexual, incluidas las infecciones de transmisión sexual. Las intervenciones de promoción de la salud sexual, desarrolladas e implementadas para personas con SMI, pueden mejorar los conocimientos, las actitudes, las creencias o las prácticas conductuales de los participantes y podrían conducir a una reducción del comportamiento sexual de riesgo.

Revisión sistemática evalúa la efectividad de las intervenciones de salud sexual para las personas con enfermedades mentales graves (SMI) como esquizofrenia y trastorno bipolar, en comparación con la atención habitual y su aplicabilidad en el NHS del Reino Unido. Trece estudios controlados aleatorios cumplieron con los criterios de inclusión.

A pesar de las amplias variaciones en las poblaciones del estudio, las intervenciones, los comparadores y los resultados, cuatro estudios mostraron mejoras significativas en todos los resultados medidos del comportamiento de riesgo sexual (por ejemplo, el conocimiento del virus de la inmunodeficiencia humana y el cambio de comportamiento) en los grupos de intervención en comparación con los grupos de control. En contraste, cuatro estudios encontraron mejoras significativas en los grupos de intervención para algunos resultados solamente y tres estudios encontraron mejoras significativas en ciertos subgrupos solamente, basados en género o etnicidad. Por último, dos estudios no informaron diferencias significativas en los resultados de comportamiento de riesgo sexual entre los grupos de intervención y control. Además, los resultados positivos no se mantuvieron de forma consistente en el seguimiento en muchos estudios.

Debido a la gran variabilidad entre estudios (especialmente en las poblaciones, las intervenciones, los comparadores y los resultados informados) y los resultados mixtos, no hay evidencia suficiente para apoyar plenamente o rechazar las intervenciones de salud sexual identificadas para las personas con SMI.

**Referencia**: Kaltenthaler E, Pandor A, Wong R. The effectiveness of sexual health interventions for people with severe mental illness: A systematic review. Health Technol Assess. 2014;18(1):1-74. doi: 10.3310/hta18010.

#### Rehabilitación cognitiva asistida por computadora

Se realizó un metanálisis en 16 ensayos controlados aleatorios que evaluaron la rehabilitación cognitiva asistida por computadora (CACR).

CACR aumentó la cognición general con un efecto medio de 0,38 [intervalo de confianza (IC) 0,20-0,55]. Se encontró un tamaño de efecto medio significativo de 0,64 (IC 0,29-0,99) para Cognición Social. Las mejoras también fueron significativas en Memoria Verbal, Memoria de Trabajo, Atención / Vigilancia y Velocidad de Procesamiento con pequeños tamaños de efecto. Los dominios cognitivos que fueron específicamente dirigidos por las intervenciones no produjeron mayores efectos que aquellos que no lo fueron.









Los resultados apoyan la eficacia de CACR con especial énfasis en la cognición social. La dificultad en la orientación de dominios específicos sugiere un efecto "no específico" de CACR.

**Referencia**: Grynszpan O, Perbal S, Pelissolo A, Fossati P, Jouvent R, Dubal S, et al. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. Psychol Med. 2011;41(1):163-73. doi: 10.1017/S0033291710000607.

#### Efectos del ejercicio físico

El objetivo de esta revisión sistemática fue examinar los efectos sobre la salud mental de los programas de ejercicios físicos para personas con esquizofrenia. Nueve estudios cumplieron los criterios de inclusión. Ocho estudios informaron una mejoría estadísticamente significativa en al menos un resultado de salud mental en pacientes que realizaron ejercicio / actividad física en comparación con la línea de base o los controles. Las medidas de resultado variaron mucho. Las intervenciones fueron heterogéneas. La intensidad del ejercicio se informó de forma incoherente, así como la adhesión a la intervención.

Concluyen que la terapia de ejercicio puede tener un impacto modesto en algunos componentes de la salud mental. No se han informado de efectos adversos. La heterogeneidad en el diseño de los estudios, las intervenciones y las medidas de resultado dificulta la obtención de conclusiones claras.

**Referencia**: Duncan MJ, Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy to improve mental health in schizophrenia: A systematic review. Schizophrenia Bulletin. 2013;39: S287.

#### Intervenciones para la obesidad inducida por clozapina

Las complicaciones metabólicas se encuentran comúnmente entre las personas tratadas con clozapina. Las revisiones sobre el manejo de este problema generalmente han sacado conclusiones agrupando diferentes tipos de estudios que involucran pacientes tratados con antipsicóticos diferentes. Realizamos una revisión sistemática y metanálisis de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para la obesidad inducida por clozapina o el síndrome metabólico. Dos investigadores independientemente buscaron en PubMed y Embase aquellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de tratamientos para la obesidad inducida por clozapina o el síndrome metabólico. Se excluyeron el resto de diseños. Sólo incluimos ECA en los que más del 50% de los participantes estaban tomando clozapina. Se identificaron 15 ECA. Los tratamientos farmacológicos efectivos para la obesidad inducida por clozapina y el síndrome metabólico incluyen metformina, aripiprazol y Orlistat (sólo en hombres). El metanálisis de tres estudios mostró un efecto consistente de la metformina en la reducción del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, pero sin efectos sobre la glucemia, los niveles de triglicéridos o los niveles de HDL. Además, existen limitadas evidencias sobre la restricción combinada de calorías y el ejercicio como una alternativa no farmacológica para el tratamiento de la obesidad inducida por clozapina, pero sólo en un entorno hospitalario. La rosiglitazona, el topiramato, la sibutramina, la fenilpropanolamina, el modafinilo y la atomoxetina no han demostrado ser beneficiosos, a pesar de los informes de eficacia en otras poblaciones tratadas con diferentes









antipsicóticos. Se concluye que los datos de los ECA apoyan el uso de metformina, aripiprazol y Orlistat (sólo en hombres) para tratar la obesidad inducida por clozapina. La restricción de calorías en combinación con un programa de ejercicio puede ser eficaz como una alternativa no farmacológica. Los hallazgos de ensayos en diferentes poblaciones no deben extrapolarse a las personas que están siendo tratadas con clozapina.

**Referencia**: Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(9):1353-65.

#### Intervenciones a los cuidadores

**Antecedentes**: el cuidado informal es una parte integral del cuidado de las personas con enfermedades mentales severas, pero las necesidades de apoyo de aquellos que brindan tales cuidados no se cumplen a menudo. Objetivos: Determinar si las intervenciones, proporcionadas a cuidadores de personas con enfermedad mental severa, mejoran la experiencia de cuidar y reducir su carga.

**Método**: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de intervenciones prestadas por servicios de salud y asistencia social a cuidadores informales (es decir, familiares o amigos que brindan apoyo a una persona con enfermedad mental grave). Resultados: 21 ECA con un total de 1589 cuidadores fueron incluidos en esta revisión. La evidencia sugiriere que la experiencia de los cuidadores mejoró al final de la intervención por la psicoeducación (diferencia de medias estandarizada -1,03; IC95%: -1,69 a -0,36) y grupos de apoyo (SMD = -1,16, IC95% 1,96 a -0,36). La psicoeducación tuvo un beneficio en la angustia psicológica tras >6 meses (DME = -1,79; IC95%: -3,01 a -0,56), pero no inmediatamente después de la intervención. Las intervenciones de apoyo tuvieron un efecto beneficioso sobre el trastorno psicológico al final de la intervención (DME = -0,99; IC95%: -1,48 a -0,49), al igual que la biblioterapia de resolución de problemas (DME = -1,57, IC95%: -1,79 a -1,35); Estos efectos se mantuvieron durante el seguimiento. La calidad de la evidencia fue baja y muy baja. Las pruebas para combinar estas intervenciones y para la autoayuda y la autogestión no fueron concluyentes.

**Conclusiones**: las intervenciones centradas en los cuidadores parecen mejorar la experiencia de cuidar y mejoran la calidad de vida, y reducen el sufrimiento psicológico de los cuidadores de personas con enfermedades mentales graves, y estos beneficios pueden obtenerse desde el primer episodio de psicosis. Las intervenciones para los cuidadores deben considerarse como parte de los servicios integrados para las personas con problemas de salud mental graves.

**Referencia**: Yesufu-Udechuku A, Harrison B, Mayo-Wilson E, Young N, Woodhams P, Shiers D, et al. Interventions to improve the experience of caring for people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2015;206(4):268-74.









## La Terapia Individual Cognitivo Conductual en Psicosis

La Terapia Individual Cognitivo Conductual para la Psicosis (CBTp) está en primera línea de intervención psicológica recomendada para adultos diagnosticados de esquizofrenia. Sin embargo, todavía se sabe poco sobre las experiencias subjetivas de los usuarios de CBTp. Objetivos: El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de estudios cualitativos para examinar la perspectiva del usuario de los servicios de CBTp. Se incluyeron un total de seis estudios en el análisis. Resultados: Se identificaron tres temas principales: la alianza terapéutica; Facilitar el cambio; y los desafíos de la aplicación de CBTp. Conclusión: En general, la CBTp es un enfoque terapéutico útil y aceptado por los usuarios de éstos servicios. Resulta esencial desarrollar una relación terapéutica colaborativa. Las aplicaciones de la CBTp pueden ser problemáticas, y el terapeuta y el cliente necesitan trabajar juntos para superar estas dificultades.

**Referencia**: Wood L, Burke E, Morrison A. Individual cognitive behavioural therapy for psychosis (CBTp): a systematic review of qualitative literature. Behav Cogn Psychother. 2015;43(3):285-97.

#### Tratamiento complementario con yoga

**Objetivo**: el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la efectividad del yoga como tratamiento complementario en psicopatología general, síntomas positivos y negativos y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en personas con esquizofrenia.

**Método**: se consideraron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) donde una intervención de yoga en pacientes con esquizofrenia. La selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación de la calidad fueron realizadas de forma independiente por dos revisores.

**Resultados**: sólo tres ECA cumplieron los criterios de inclusión. Se obtuvieron las puntuaciones totales y puntuaciones de la subescala (PANSS) para los síntomas positivos y negativos después de la intervención con yoga comparado con el ejercicio o las condiciones de control de la lista de espera. De la misma manera, determinar si la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) física, psicológica, social y ambiental medida con la versión abreviada del cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF) aumentó más significativamente después de la intervención con yoga comparado con el ejercicio o el grupo control. Ninguno de los ECAs encontró eventos adversos.

**Conclusión**: aunque el número de ECA incluidos en esta revisión fue limitado, los resultados indicaron que la intervención de yoga puede ser un tratamiento complementario útil para reducir la psicopatología general y los síntomas positivos y negativos. De la misma manera, la CVRS mejoró en aquellos pacientes con esquizofrenia estabilizados con antipsicóticos tras el yoga.

**Referencia**: Vancampfort D, Vansteelandt K, Scheewe T, Probst M, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. Yoga in schizophrenia: a systematic review of randomised controlled trials. Acta Psychiatr Scand. 2012;126(1):12-20.









#### Estrategias para superar las brechas en la relación médico-paciente

La adherencia al tratamiento se relacionada con la "autorregulación" de los fármacos prescritos. Los pacientes organizan el consumo de sus medicamentos según sus propias prioridades, que pueden ser muy diferentes de las prioridades de los prescriptores, ya que la mayoría de los pacientes valoran sus preocupaciones personales y / o sus roles sociales más que los beneficios del tratamiento prescrito. Existe una brecha entre los puntos de vista de los pacientes y de los profesionales. Esta brecha se relaciona principalmente con las creencias en salud de los pacientes y las actitudes de los profesionales médicos. Un número de estrategias puede ayudar a los profesionales a superar las brechas entre sus opciones de tratamiento para la depresión, la esquizofrenia y las alternativas del "mundo real" compartidas por el público, los pacientes, sus familiares y los políticos. Estas estrategias incluyen la atención y recuperación integradas, la participación de los familiares y el desarrollo de una relación entre pacientes y médicos con la adopción de directrices anticipadas y pautas apropiadas que incorporen las opciones del paciente. La implementación efectiva de estas estrategias, combinadas en el modelo de atención centrada en la persona, permite a los pacientes colaborar con los profesionales de la salud mental y sus familiares en la toma de decisiones de atención médica complejas. Las barreras a este proceso incluyen factores que afectan las facetas de control, contacto y comunicación de la relación paciente/ médico.

**Referencia**: Tibaldi G, Salvador-Carulla L, García-Gutiérrez JC. From treatment adherence to advanced shared decision-making: new professional strategies and attitudes in mental health care. Curr Clin Pharmacol. 2011;6(2):91-9.

#### Intervenciones para disminuir la polifarmacia

**Antecedentes**: existe una gran incertidumbre en cómo contrarrestar la polifarmacia antipsicótica que permanece polémica, pero común. El objetivo de este estudio fue sintetizar la evidencia clínica para reducir la polifarmacia antipsicótica (es decir, el uso de múltiples antipsicóticos) en la esquizofrenia.

**Métodos**: se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar aquellos ensayos clínicos que intentaran reducir la polifarmacia antipsicótica en pacientes con esquizofrenia con cualquier forma de la intervención sistemática utilizando PubMed, así como MEDLINE, EMBASE y PsycINFO (última búsqueda: junio de 2012). Los términos de búsqueda incluyeron "antipsicóticos" y "polifarmacia". También se realizaron referencias cruzadas.

Resultados: la búsqueda bibliográfica identificó un total de 17 estudios. Sólo se encontraron 3 estudios (1 ensayo clínico aleatorio y 2 ensayos clínicos abiertos) que cambiaron sistemáticamente la polifarmacia antipsicótica por el tratamiento en monoterapia. En dos de ellos, más de dos tercios de los sujetos completaron con éxito el cambio (40/58, 69%, 34/44 y 77,3%, respectivamente), mientras que, en el otro estudio, menos de la mitad de los sujetos lo toleraron (6/14 Y 42,9%), aunque el tamaño de la muestra era muy pequeño. Por otro lado, 14 estudios que examinaron el impacto de intervenciones, los médicos se abstienen de la polifarmacia antipsicótica. Si bien una modesta intervención con enfoque educativo solo fue efectiva en tres de los cinco artículos, una intervención









más asertiva que advirtió directamente a los médicos sobre el uso de polifarmacia fue efectiva en 10 de 12 artículos.

**Conclusión**: la búsqueda bibliográfica reveló la escasez de los datos. Un cambio cuidadoso de la polifarmacia a la monoterapia parece factible para la mayoría de los pacientes con esquizofrenia. Las intervenciones asertivas, más que los enfoques educativos pasivos solas, parecen más eficaces en la reducción de la polifarmacia antipsicótica.

**Referencia**: Tani H, Uchida H, Suzuki T, Fujii Y, Mimura M. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: a systematic review. Schizophr Res. 2013;143(1):215-20.

## Mensajes de texto en el móvil para mejorar la adherencia a la medicación en enfermedades crónicas

**Contexto**: la no adherencia a la medicación es un problema comúnmente observado en la autoadministración del tratamiento, independientemente del tipo de enfermedad. Los recordatorios de mensajes de texto, como recordatorios electrónicos, brindan una oportunidad para mejorar la adherencia a la medicación. En este estudio, se trató de proporcionar pruebas que abordan la cuestión de si los recordatorios de mensajes de texto fueron eficaces en la mejora de la adherencia de los pacientes a la medicación.

Adquisición de evidencia: se realizó una búsqueda sistemática de literatura, utilizando las cinco bases de datos bibliográficas electrónicas: PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL y el registro central Cochrane de ensayos controlados. Los estudios se incluyeron sobre la base de si se examinaron los beneficios y efectos de las intervenciones del servicio de mensajes cortos (SMS) sobre la adherencia a la medicación.

**Resultados**: los resultados de esta revisión sistemática indicaron que las intervenciones de mensajería de texto han mejorado la tasa de adherencia a la medicación de los pacientes (85%, 29.34). En la revisión, los que tuvieron problemas con la adherencia o aquellos con los mensajes de texto más útiles fueron VIH, asma, diabetes, esquizofrenia y cardiopatía (73,5%). El período de intervención varió de 1 semana a 14 meses. El diseño del estudio más común fue ensayos controlados aleatorizados (ECA) (66%) realizados en los países desarrollados.

**Conclusiones**: este estudio demostró el potencial de la mensajería de texto del teléfono móvil para la resolución de problemas de falta de adherencia a la medicación.

**Referencia**: Sarabi RE, Sadoughi F, Orak RJ, Bahaadinbeigy K. The effectiveness of mobile phone text messaging in improving medication adherence for patients with chronic diseases: A systematic review. Iran Red Crescent Med J. 2016; 18(5): e25183. doi: 10.5812/ircmj.25183.

#### Gestión de pacientes en fase inicial de esquizofrenia

**Antecedentes**: la esquizofrenia es una enfermedad crónica, incapacitante y progresiva, con síntomas y evolución de la enfermedad que varían entre los pacientes [1]. Con una creciente valoración de las









intervenciones tempranas [2, 3], es necesario comprender el panorama actual de los métodos de tratamiento de la fase temprana de la enfermedad para evaluar dónde pueden residir las futuras áreas futuras de valor terapéutico.

**Objetivo**: esta revisión pragmática de la literatura tuvo como objetivo revisar los métodos recomendados y actuales para el manejo de los pacientes que están en fase temprana de la esquizofrenia.

**Métodos**: se realizó una revisión pragmática de la literatura de los estudios observacionales publicados (a través de MEDLINE y MEDLINE In-Process) y de directrices para identificar los métodos farmacológicos recomendados y actuales para el manejo de la esquizofrenia temprana. Sólo se incluyeron publicaciones a partir de 2005 en lengua inglesa que informaban de prácticas de tratamiento en Norteamérica, Europa o Australia. Los estudios tuvieron que incluir una población clara de pacientes con esquizofrenia "temprana", pero podrían tratar cualquier intervención o resultado.

Resultados: doce directrices de tratamiento discutieron el manejo de pacientes con esquizofrenia temprana. La mayoría cubría el tratamiento inicial de los pacientes con primer episodio, permitiendo el uso de antipsicóticos típicos o atípicos, pero usualmente con una preferencia por estos últimos. Seis incluyeron una orientación específica sobre cuándo se puede detener el tratamiento, y la mayoría recomienda tratamiento de mantenimiento durante al menos 1-2 años. Las orientaciones generalmente no excluyen a los pacientes con esquizofrenia temprana de usar inyectables de acción prolongada (LAIs), aunque la mayoría de los LAIs se reservaban para pacientes que expresaban una clara preferencia o con una historia de no adherencia. Se identificaron 95 estudios observacionales que describieron el tratamiento de la esquizofrenia temprana. A pesar de que cinco directrices daban recomendaciones específicas sobre el tratamiento para los pacientes con esquizofrenia temprana, sólo un estudio proporcionaba información detallada sobre este tema, encontrando que había existido una transición de la gestión de pacientes hospitalizados a pacientes ambulatorios entre 1996 y 2005. Sólo cinco estudios (N = 1638 pacientes) proporcionaron datos sobre la proporción de pacientes que usaban LAIs versus antipsicóticos orales. A través de estos estudios, el uso de antipsicóticos por vía oral fue más frecuente, con un promedio de sólo el 11,8% de los pacientes (rango: 5,3-25,0%) utilizando LAIs. De los 78 estudios que informaron el uso de antipsicóticos por tipo (N = 2724 pacientes), un promedio de 75,6% de los pacientes usaron antipsicóticos atípicos solos, 10,0% de antipsicóticos típicos solos, 2,4% antipsicóticos típicos y atípicos y 11,9% no recibieron antipsicóticos. 57 estudios (N = 1880 pacientes) indicaron los antipsicóticos atípicos específicos utilizados, siendo los más frecuentes la risperidona (44,6% de pacientes), la olanzapina (29,5%) y la quetiapina (10,4%). Dos estudios señalaron adherencia al tratamiento en un seguimiento promedio de 13,8 meses, con tasas del 80% y 83%. Cuatro estudios adicionales mostraron tasas de incumplimiento de medicamentos, que oscilaron entre el 6,2-39,2% (seguimiento de 6-18 meses) y cuatro estudios informaron de tasas de interrupción (2,6-18,3%, seguimiento de 1 año en tres estudios y 7 años en el cuarto).

**Conclusiones**: el uso de antipsicóticos observado en estudios observacionales recientes de pacientes con esquizofrenia temprana generalmente refleja las recomendaciones de las guías de tratamiento. Mientras que la mayoría de las directrices permiten LAIs en esta población temprana, el uso









antipsicótico oral aparece más frecuente en la práctica. La adhesión a esta población podría mejorarse con un mayor uso de los LAIs.

**Referencia**: Rouleau A, Steeves S, Loze JY, Salzman P, Nylander AG. Managing patients in the early course of schizophrenia: A pragmatic literature review. European Neuropsychopharmacology. 2016; 26(Suppl 2): S557 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31606-6.

#### Terapia Psicológica Integrada

Los criterios de recuperación estandarizados van más allá de la remisión de los síntomas y ponen especial énfasis en el funcionamiento personal y social en residencia, trabajo y ocio. Contra este marco, los abordajes integrales basados en evidencia que combinan rehabilitación cognitiva con terapia de habilidades sociales muestran la promesa de una mejora de la recuperación funcional de pacientes con esquizofrenia. En los últimos 30 años, grupos de investigación de 12 países han evaluado la terapia psicológica integrada (IPT) en 36 estudios independientes. IPT es un programa de terapia de grupo para pacientes con esquizofrenia. Combina intervenciones neurocognitivas y sociales con abordajes de habilidades sociales y resolución de problemas. El objetivo del presente estudio es actualizar e integrar la creciente cantidad de datos de investigación sobre la efectividad de la IPT. Hemos revisado cuantitativamente el resultado de esos 36 estudios, incluyendo 1.601 pacientes con esquizofrenia, con el objeto de un proceso metanaalítico. Los pacientes sometidos a IPT mostraron una mejoría significativamente mayor en todas las variables de resultado (neurocognición, cognición social, funcionamiento psicosocial y síntomas negativos) que en los grupos control (condiciones de atención con placebo y atención estándar). Los pacientes con IPT mantuvieron sus efectos positivos medios durante un período de seguimiento promedio de 8,1 meses. Mostraron mejores efectos en las medidas de resultado distal cuando se integraron los 5 subprogramas. Este análisis resume la amplia evidencia empírica que indica que el IPT es un enfoque de rehabilitación eficaz para los pacientes con esquizofrenia y es consistente en una amplia gama de características de la muestra, así como las condiciones de tratamiento. Además, los subprogramas cognitivos y sociales del IPT pueden funcionar de manera sinérgica, mejorando así la transferencia de los efectos terapéuticos a lo largo del tiempo y mejorando la recuperación funcional.

**Referencia**: Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. Schizophr Bull. 2011;37(Suppl 2): S71-9. doi: 10.1093/schbul/sbr072.

#### Rehabilitación cognitiva en esquizofrenia temprana

La disfunción neurocognitiva predice discapacidad en esquizofrenia, haciendo de la intervención teóricamente atractiva como un medio de minimizar la discapacidad crónica. Muchos ensayos confirman que la rehabilitación cognitiva (RC) produce mejoras significativas y duraderas en la cognición y el funcionamiento, pero pocas se han centrado en las etapas tempranas. Hemos revisado sistemáticamente ensayos de RC en esquizofrenia temprana para determinar su eficacia en cognición global, funcionamiento y síntomas. Dos revisores buscaron de forma independiente en bases de datos









electrónicas para identificar ensayos controlados aleatorizados que investigan RC a continuación de un primer episodio de psicosis. Se identificaron once ensayos con 615 participantes. Modelos de efectos aleatorios revelaron un efecto no significativo de RC en la cognición global (tamaño de efecto=0.13, 95% IC95% -0.04, 0.31; p0.14), p<0.05 en análisis de sensibilidad (tamaño de efecto 0.19; IC95% 0.00, 0.38). Uno de siete dominios neurocognitivos mostraron un efecto positivo significativo (aprendizaje verbal y memoria) y otro cinco mostraron beneficios significativos al límite. Hubo un efecto significativo en funcionamiento (0.18; IC95% 0.01, 0.36; p<0.05) y síntomas (0.19; IC95% 0.02, 0.36; p<0.05). El efecto de RC en funcionamiento y síntomas era más grande en ensayos con rehabilitación psiquiátrica adyuvante e intervenciones en pequeños grupos. Las muestras de efecto de RC en enfermedad temprana fueron más pequeños que aquellos en esquizofrenia crónica, quizá por el margen reducido de mejora de los participantes, aunque el número y tamaño pequeño de ensayos produce estimaciones inciertas de efecto. Sin embargo, beneficios significativos se observaron en funcionamiento y síntomas y análisis de moderador indican factores que pueden incrementar el efecto de RC. Estos hallazgos, consideraciones teóricas y ensayos en esquizofrenia crónica sugieren que apuntar a la cognición social podría también mejorar su eficacia.

**Referencia**: Revella E, Neilla J, Hartea M, Khanc Z, Drakeb R. Systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. Schizophrenia Research. 2015; 168:213-222.

#### Intervención familiar breve

Antecedentes: Entornos familiares positivos y de apoyo han sido mostrados como forma de mejorar resultados en pacientes con esquizofrenia, en contraste con entornos familiares que expresan altos niveles de criticismo, hostilidad o sobreprotección, que tienen peores resultados y recaídas más frecuentes. Formas de intervención psicosocial, diseñadas para promover entornos positivos y reducir estos niveles de emociones expresadas dentro de las familias se usan de forma amplia hoy en día.

**Objetivos**: evaluar los efectos de breves intervenciones familiares para personas con esquizofrenia o trastornos similares a la esquizofrenia.

**Métodos de búsqueda**: buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia Cochrane (julio 2012), que se basa en búsquedas habituales en CINAHL, EMBASE, MEDLINE y PsycINFO. Examinamos referencias de todos los estudios identificados para otros ensayos. Contactamos a los autores de los ensayos para información adicional.

**Criterios de selección**: se seleccionaron todos los estudios aleatorizados relevantes que comparaban breves intervenciones psicosociales orientadas a la familia con cuidado estándar, centradas en familias de personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

**Recolección de datos y análisis**: seleccionamos estudios de manera fiable, evaluamos su calidad y extrajimos data. Para resultados binarios, calculamos estimaciones estándar de Cociente de Riesgo (CR) y su 95% de intervalos de Confianza (IC). Para resultados continuados, estimamos la Diferencia de Medias (DM) entre grupos y su 95% IC. Usamos GRADE para evaluar calidad de la evidencia de los principales resultados de interés y creamos una tabla de Resumen de hallazgos. Evaluamos el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.









**Principales resultados**: cuatro estudios aleatorizando 163 personas pudieron ser incluidos en esta revisión. No está claro si una intervención familiar breve reduce la utilización de servicios de salud por parte de paciente, puesto que la mayoría de resultados son ambiguos a largo plazo y solo un estudio aportó datos para principales resultados de interés de admisión hospitalaria (n = 30, 1 RCT, CR 0.50, 95% IC 0.22 a 1.11, muy baja calidad de la evidencia). Datos de recaídas también son ambiguos en el medio plazo (n = 40, 1 RCT, CR 0.50, 95% IC 0.10 a 2.43, baja calidad de la evidencia). Sin embargo, los datos para resultados familiares de comprensión de miembros de la familia favorecieron de forma significativa la intervención familiar breve (n = 70, 1 RCT, DM 14.90, 95% IC 7.20 a 22.60 muy baja calidad de evidencia). Ningún estudio aportó datos para otros resultados de interés, incluyendo días en el hospital; eventos adversos; cumplimiento de medicación; calidad de vida o satisfacción con el cuidado; o cualquier resultado económico.

Conclusión de los autores: los hallazgos de esta revisión no son destacados debido al tamaño y la calidad de los estudios que han proporcionado datos; los resultados analizados también fueron mínimos, sin metanálisis posible. Todos los resultados en la tabla de Resumen de hallazgos fueron calificados como baja o muy baja calidad de evidencia. Sin embargo, la importancia de una intervención familiar breve no debería descartarse abiertamente, con el actual estado de la demanda y los recursos disponibles. Los diseños de este tipo de intervenciones breves podrían ser modificados para ser más efectivos con estudios más amplios, que podrían así tener suficiente poder para informar de práctica clínica.

**Referencia**: Okpokoro U, Adams CE, Sampson S. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. (3) CD009802, 2014 Mar 05.

#### Terapia cognitivo conductual: duración breve versus estándar

**Antecedentes**: la terapia cognitivo conductual para personas con esquizofrenia es un abordaje psicoterapéutico que establece vínculos entre pensamientos, emociones y conductas y desafía los pensamientos disfuncionales.

Hay alguna evidencia que sugiere que la terapia cognitivo conductual para personas con psicosis (TCCp) podría ser un tratamiento efectivo para personas con esquizofrenia. Hay sin embargo limitaciones en su provisión debido a aspectos de recursos disponibles y formación. Una manera de neutralizar este aspecto podría ser ofrecer una versión breve de TCCp.

**Objetivos**: revisar los efectos de TCCp breve (6 a 10 sesiones normales dadas en menos de 4 meses y usando un manual) para personas con esquizofrenia comparada con TCCp estándar (12 a 20 sesiones normales dadas en 4 a 6 meses y usando un manual).

**Métodos de investigación**: buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de Cochrane (21 agosto, 2013), que se basa en búsquedas habituales en CINAHL, BIOSIS, AMED, EMBASE, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de Ensayos Clínicos. No hay limitación de lengua, fecha, tipo de documento o estatus de publicación para la inclusión de entradas el registro. Inspeccionamos todas las referencias de los artículos seleccionados para ensayos relevantes. También contactamos a expertos de este campo sobre estudios de TCCp breve.









**Criterios de selección:** ensayos aleatorizados controlados con adultos con esquizofrenia o trastornos relacionados, comparando CCT breve para personas con psicosis versus CTT estándar.

**Recolección de datos y análisis**: dos autores de revisión monitorizaron y evaluaron de forma independiente estudios para la inclusión, usando criterios de inclusión especificados previamente

**Principales resultados**: solo encontramos siete usados que usaran una versión breve de TCCp, pero ningún estudio comparó la TCCp breve con la TCCp de duración estándar. Ningún estudio pudo ser incluido.

**Conclusiones de los autores**: actualmente no existe literatura disponible que compare TCCp breve con estándar para personas con esquizofrenia. No podemos, por tanto, concluir si la TCCp breve es tan efectiva, menos efectiva o incluso más efectiva que el desarrollo estándar de la misma terapia. Esta falta de evidencia para la TCCp breve tiene serias implicaciones para la investigación y la práctica. Se recomiendan ensayos aleatorizados bien planificados, conducidos y comunicados.

**Referencia**: Naeem F, Farooq S, Kingdon D. Cognitivebehaviouraltherapy (brief versus standard duration) for schizophrenia. Cochrane DatabaseSyst Rev. 2015;(10):CD010646. doi: 10.1002/14651858.CD010646.pub3.









## No ha demostrado su eficacia

#### Reducción de síntomas con la Estimulación Magnética Transcraneal

Una revisión pretende estimar los efectos de la Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) sola, en comparación con la aplicación de TMS simulada o con el "tratamiento estándar" y cualquier otra comparativa en la reducción de síntomas psicóticos asociados con la esquizofrenia. Se incluyeron 41 estudios con 1473 participantes en la revisión.

Se encontraron diferencias significativas a favor de TMS temporoparietal en comparación con TMS simulada para el estado global medido con la escala CGI (7 ECAs, n = 224, MD -0,5, IC del 95%: -0,76 a -0,23, evidencia de muy baja calidad) y en síntomas positivos medidos con la escala PANSS (5 ECAs, n= 127, MD -6,09, IC del 95%: -10,95 a -1,22, evidencia de muy baja calidad). Se evaluó el estado cognitivo utilizando 39 medidas diferentes, y todas fueron equívocas (pruebas de muy baja calidad). Se incluyeron sólo dos ensayos que compararon TMS temporoparietal con tratamiento estándar. En ambos ensayos, los participantes recibieron medicación antipsicótica de primera y segunda generación en ambos grupos de tratamiento, por lo que se usó TMS como terapia adyuvante para la medicación. No se encontraron diferencias significativas en el número de participantes que mostraron mejoría clínica en estado global (1 ECA, n= 100, RR 1,19, IC del 95%: 0,91 a 1,57) o abandonaron el estudio temprano (2 ECAs, n= 140, RR 0,33, IC del 95%: 0,08 a 1,46) (ambas pruebas de muy baja calidad). Para el TMS prefrontal comparado con TMS simulada, el estado global se midió en tres escalas diferentes, las cuales presentaron resultados equívocos (evidencia de muy baja calidad).

Basándose en esta revisión, no hay evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso de TMS para tratar los síntomas de la esquizofrenia. Aunque algunas pruebas sugieren que el TMS, y en particular el TMS temporoparietal, puede mejorar ciertos síntomas (como las alucinaciones auditivas y los síntomas positivos de la esquizofrenia) en comparación con la TMS simulada, los resultados no fueron lo suficientemente robustos como para ser inequívocos en las medidas de evaluación utilizadas. No hubo evidencia suficiente para sugerir ningún beneficio adicional con la TMS utilizada como terapia adyuvante a la medicación antipsicótica.

**Referencia**: Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 20;(8):CD006081. doi: 10.1002/14651858.CD006081.pub2.

## Haloperidol para el tratamiento de personas con esquizofrenia

Determinar el mejor rango de dosis de haloperidol para el tratamiento de personas con esquizofrenia. Se incluyeron 19 ensayos con 19 diferentes comparaciones de dosis aleatorizadas. Encuentran que en el uso de una dosis más baja a la estándar (> 3 a 7,5 mg / día) no se encontró pérdida de eficacia (no hubo mejoras clínicamente importantes en el estado global, frente a la dosis estándar más alta (> 7,5 a 15 mg / día, n = 48, 1 RCT, RR 1,09, IC del 95%, 0,7 a 1,8, evidencia de muy baja calidad); versus dosis alta (> 15 a 35 mg / día, n = 81, 2 ECA, RR 0,95, IC del 95%, 0,8 a 1,2, evidencia de muy baja calidad).









Las dosis de haloperidol en el rango de> 3 a 7,5 mg / día tuvieron una menor tasa de desarrollo de efectos adversos extrapiramidales clínicamente significativos que las dosis más altas. Los resultados no fueron concluyentes y todos se basaron en estudios pequeños y cortos de calidad limitada.

**Referencia**: Donnelly L, Rathbone J, Adams CE. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8):CD001951. doi: 10.1002/14651858.CD001951.pub2.

#### La esquizofrenia tardía en mayores

Una revisión evalúa los efectos de los antipsicóticos para las personas mayores con esquizofrenia tardía. No se incluyeron estudios en la versión original de esta revisión de actualización (búsqueda en 2002). La búsqueda de 2010 de la actualización actual produjo 211 referencias, entre las que se identificaron 88 estudios. Sólo un estudio cumplió los criterios de inclusión y fue de calidad aceptable. Se trató de un ensayo aleatorizado de ocho semanas de risperidona y olanzapina en 44 pacientes con esquizofrenia de inicio tardío. Todos los participantes completaron el ensayo de ocho semanas, lo que indica que ambos fármacos fueron bien tolerados. Desafortunadamente, este estudio proporcionó pocos datos utilizables.

No hay evidencia basada en el ensayo sobre la cual basar las pautas para el tratamiento de la esquizofrenia de inicio tardío.

**Referencia**: Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD004162. doi: 10.1002/14651858.CD004162.pub2.

## Ácido eicosapentaenoico (EPA) en la esquizofrenia

Un metanálisis incluye estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo que usaron aceites enriquecidos purificados o el ácido eicosapentaenoico (EPA) en la esquizofrenia. En la base de datos se incluyeron 167 sujetos esquizofrénicos con placebo (edad media, 37 [DE, 9.7] años, 37% de mujeres) con los que se compararon 168 sujetos esquizofrénicos con EPA (edad media, 37 [SD, 7,9] años, 36% mujeres) (t test P> 0,05). El metanálisis no mostró ningún efecto significativo consistente en el aumento de EPA en los síntomas psicóticos (G de Hedges = 0,242; intervalo de confianza del 95%, 0,028-0,512, Z = 1,7531, P> 0,05). No hubo efectos significativos para variables moderadoras tales como edad, sexo y dosis de EPA utilizadas en los ensayos.

Como conclusión el metanálisis de los ensayos controlados aleatorios sobre el resultado sintomático no reveló ningún efecto beneficioso del aumento de la EPA en la esquizofrenia (Q = 9,06; P = 0,170, I = 33,81). Sin embargo, no se pueden sacar conclusiones sobre los efectos a medio y largo plazo de la EPA en la esquizofrenia, en particular en la prevención de la recaída en el curso temprano de los trastornos psicóticos.

**Referencia**: Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(2):179-85. doi: 10.1097/JCP.0b013e318248b7bb.









## El aumento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia

Se realizó un metanálisis sobre la evidencia disponible de la eficacia, efectividad y seguridad del aumento antipsicótico en comparación con la monoterapia antipsicótica en pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron 31 estudios (n = 2.066, edad  $38.6 \pm 5.6$ , masculino 54.6%), de los cuales 20 (n = 1426) fueron doble ciego, 2 (n = 77) = 563) fueron estudios abiertos.

En conjunto, el aumento de antipsicóticos fue superior a la monoterapia en relación con dos resultados co-primarios definidos a priori: i) reducción total de los síntomas de la psicopatología (estudios = 27, n = 1,572; DME = 0,369; IC del 95% = -0,149,52; p = 0,001, I2 = 76,3), y ii) respuesta definida por el estudio (RR = 1,176, IC del 95% = 1,023 - 1,351, p = 0,023, I  $_{2} = 32,1$ ). No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones positivas de los síntomas y las tasas de interrupción debido a cualquier causa (p = 0,49), falta de eficacia (p = 0,86) o eventos adversos (p = 0,60).

Se concluye que el aumento de la clozapina con un segundo SGA puede reducir la psicopatología total más que la terapia con clozapina sola, pero las tasas de respuesta y las puntuaciones de los síntomas positivos no fueron significativamente diferentes. Aunque las tasas de interrupción fueron similares entre la polifarmacia antipsicótica y los grupos de monoterapia, no hay evidencia que apoye estrategias de aumento antipsicótico, a menos que el tratamiento con clozapina esté aumentando.

**Referencia**: Galling B, Roldán A, Correll CU. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: Results from a systematic review and meta-analysis of augmentation with a second antipsychotic. European Neuropsychopharmacology. 2015;25: S499.

#### Efectos de los antipsicóticos de primera generación

Continúa el debate sobre los beneficios comparativos y los daños de los (AGP) y de los antipsicóticos (ASG) en el tratamiento de la esquizofrenia.

Revisión sistemática sobre los efectos de los antipsicóticos de primera generación (FGA) con los de segunda generación (SGA) en el tratamiento de adultos de 18 a 64 años con esquizofrenia y psicosis. Se extrajeron datos de 114 estudios que incluyeron 22 comparaciones.

Se encontraron pocas diferencias de importancia clínica para los síntomas nucleares de la enfermedad; La falta de precisión en las estimaciones de efecto excluyó conclusiones firmes para muchas comparaciones. La evidencia moderada muestra un beneficio clínicamente importante del haloperidol sobre la olanzapina para mejorar los síntomas positivos, pero el beneficio fue dependiente de la escala. La evidencia baja no mostró diferencias en la mortalidad de cloropromacina vs clozapina o haloperidol versus aripiprazol, aumento de la incidencia del síndrome metabólico de olanzapina versus haloperidol (diferencias de riesgo del 2% y del 22%) y mayor incidencia de discinesia tardía de clorpromazina frente a clozapina (diferencias de riesgo, 5% y 9%). La evidencia fue insuficiente para sacar conclusiones sobre la diabetes mellitus.

Los beneficios claros de los FGA frente a los SGA para el tratamiento de la esquizofrenia siguen siendo inconclusos debido a la variación en la evaluación de los resultados y la falta de diferencias clínicamente importantes para la mayoría de las comparaciones.









**Referencia**: Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498-511.

#### Eficacia y seguridad de perfenazina en esquizofrenia

Una revisión examina los efectos clínicos y la seguridad de perfenazina en esquizofrenia. Treinta y un estudios cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 4.662 participantes.

Cuando se comparó perfenazina con placebo, para el resultado primario de la respuesta clínica, los resultados favorecieron a la perfenazina frente al placebo (1 ECA, n = 61 RR 0,32 CI 0,13 a 0,78, evidencia de muy baja calidad). Un mayor número de personas que recibieron placebo recayeron, aunque no fue estadísticamente significativo (1 ECA, n = 48, RR 0,14 CI 0,02 a 1,07, evidencia de muy baja calidad). Las experiencias de distonía fueron equívocas entre los grupos (1 ECA, n = 48, RR 1,00 IC 0,07 a 15,08, evidencia de muy baja calidad. En la comparación de perfenazina versus otros fármacos antipsicóticos, no se encontraron diferencias. No hubo diferencias significativas entre los grupos para aquellos considerados "no mejor o deterioro" (17 ECAs, n = 1879, RR 1,04 IC 0,91 a 1,17, evidencia de muy baja calidad). Para el resultado "sin efecto" del fármaco, no hubo diferencias significativas entre los grupos (4 ECA, n = 383, RR 1,24 IC 0,61 a 2,52, evidencia de muy baja calidad). No hubo diferencias significativas en las tasas de distonía con perfenazina versus otros fármacos antipsicóticos (4 ECAs, n = 416, RR 1,36 IC 0,23 a 8,16, evidencia de muy baja calidad), ni hubo diferencias significativas entre los grupos en los eventos adversos graves.

No se ha podido sacar conclusiones claras. Todos los datos de los principales resultados de esta revisión fueron de muy baja calidad.

**Referencia**: Hartung B, Sampson S, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3):CD003443. doi: 10.1002/14651858.CD003443.pub3.

#### Carbamacepina para esquizofrenia

**Antecedentes:** muchas personas con esquizofrenia no alcanzan una respuesta satisfactoria al tratamiento solo con el tratamiento antipsicótico y se usan diversas medicaciones adyuvantes para procurar una respuesta adicional. El antiepiléptico carbamacepina es una de ellas.

**Objetivos:** examinar si la carbamacepina o la oxcarbamacepina por si solas son un tratamiento efectivo para la esquizofrenia y las psicosis esquizoafectivas y si la complementación con carbamacepina o la oxcarbamacepina del tratamiento neuroléptico son un tratamiento efectivo para las mismas enfermedades.

**Métodos de búsqueda:** para la versión original buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane (diciembre de 2011), la Cochrane Library (número 3, 2001), MEDLINE (1966-2001), EMBASE (1980-2001), Biological Abstracts (1980-2001), PsycLIT (1886-2001) y PSYNDEX (1974-2001). Para la actualización más reciente buscamos en el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de la Cochrane en julio de 2012. También inspeccionamos referencias de todos los









estudios identificados de más ensayos y contactamos con compañías farmacéuticas relevantes y con autores para datos adicionales.

**Criterios de selección:** incluimos todos los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que comparasen carbamacepina o componentes de la familia de la carbamacepina con placebo o con no intervención, tanto como tratamiento único como adyuvante con medicación antipsicótica para el tratamiento de la esquizofrenia y / o la psicosis esquizoafectiva.

Recogida de datos y análisis: extrajimos los datos independientemente. Para los datos dicotómicos homogéneos calculamos el efecto fijo, "risk-ratio" (RR), con un intervalo de confianza del 95% sobre la base de un análisis por "intención de tratar". Para los datos continuos, calculamos las diferencias medias (MD). Evaluamos el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y creamos una tabla "resumen de hallazgos" usando GRADE.

Resultados principales: la actualización de la búsqueda no ofreció ningún otro estudio que reuniera nuestros criterios de inclusión. El número de estudios incluidos, por lo tanto, quedó en 10 y el de participantes aleatorizados 283. Un estudio que comparaba carbamacepina con placebo como único tratamiento para la esquizofrenia fue abandonado de forma temprana por la alta tasa de recaída, con 26 de 31 participantes recayendo en tres meses. Ningún efecto de carbamacepina fue claro, sin diferencias en recaídas entre los dos grupos (1 RCT n= 31, RR 1.07 CI 0.78 a 1.45). Otro estudio comparaba carbamacepina con antipsicóticos como único tratamiento para la esquizofrenia. No se encontraron diferencias en términos de estado mental cuando se comparó un 50% de reducción de las puntaciones de la BPRS (1 RCT n=38, RR 1.23 CI 0.78 a 1.92). Se encontró un efecto favorable a carbamacepina cuando más personas que recibían el antipsicótico (perfenazina) tuvieron parkinsonismo (1 RCT n= 38, RR 0.03 Cl 0.00 a 0.043). Ocho estudios comparaban el tratamiento coadyuvante con carbamacepina contra el coadyuvante con placebo, pudimos usar GRADE para la calidad de la evidencia para estos resultados. Añadir carbamacepina al tratamiento antipsicótico fue tan aceptable como añadir placebo, sin diferencias en las cifras de abandonos precoces del estudio en cada grupo (8 RCTs n= 182, RR 0.47 CI 0.16 a 1.35, evidencia de muy baja calidad). La complementación con carbamacepina comparada con los antipsicóticos en solitario fue superior en cuanto a mejoría global, pero el número de participantes fue bajo (2 RCTs n= 38, RR 0.57 CI 0.37 a 0.88). No hubo diferencias en resultados de estado mental de 50% de reducción de la puntuación de la BPRS (6 RCTs n= 147, RR 0.86 CI 0.67 a 1.12, evidencia de baja calidad). En el grupo de complementación con carbamacepina hubo menos personas con trastornos del movimiento que en los que tomaban haloperidol solo (1 RCT n= 20, RR 0.38 CI 0.14 a 1.02). No hubo datos disponibles sobre los efectos de carbamacepina en los subgrupos de personas con esquizofrenia y comportamiento agresivo, síntomas negativos o alteraciones del EEG o trastorno esquizoafectivo.

Conclusiones de los autores: basados en la actual evidencia disponible derivada de ensayos aleatorios, carbamacepina no puede ser recomendada como de uso clínico rutinario para el tratamiento complementario de los antipsicóticos en esquizofrenia. En la actualidad, se justifican ensayos amplios, sencillos y bien diseñados, especialmente si se centran en personas con episodios violentos y trastornos esquizoafectivos o en aquellas con esquizofrenia y alteraciones en el EEG.









**Referencia**: Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 2; (5):CD001258. doi: 10.1002/14651858.CD001258.pub3.

#### Resultados clínicos tratados con donepezilo en combinación con antipsicóticos

**Objetivos**: evaluar la eficacia de un potenciador cognitivo, donepezilo, como tratamiento adyuvante de los antipsicóticos sobre los resultados clínicos de la esquizofrenia.

**Métodos**: revisión sistemática con metanálisis para obtener la evidencia apropiada de ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre la eficacia de donepezilo más antipsicóticos versus placebo más antipsicóticos en pacientes diagnosticados con esquizofrenia para los siguientes resultados: psicopatología general, síntomas positivos / negativos y depresión. Se calcularon las estimaciones del tamaño del efecto corregido para los ensayos de tamaño de muestra pequeño (g de Hedges) para ensayos paralelos y ensayos cruzados. Los valores negativos para las Hedges 'g indican un efecto que favorece el tratamiento combinado. Cuando fue necesario, los valores de la correlación cruzada se imputaron a partir de los datos individuales disponibles para obtener las estimaciones g de Hedges. Las estimaciones individuales se agruparon con un metanálisis de efectos aleatorios.

**Resultados**: se incluyeron siete ensayos (4 cruzamientos, 3 paralelos). Cuatro ensayos proporcionaron datos sobre la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) para las puntuaciones de psicopatología total y general. Tres ensayos proporcionaron datos para las puntuaciones positivas de PANSS y 5 ensayos proporcionaron datos para las puntuaciones negativas de PANSS. Tres ensayos proporcionaron datos sobre las puntuaciones de depresión. El tratamiento combinado no mostró diferencias en ninguno de los resultados evaluados: puntuaciones totales de PANSS (g = -0,57, IC del 95% = 2,11 a 0,96 I2 = 67%); Puntuaciones de Psicopatología general de PANSS (g = -0,20, IC del 95% = -0,74 a 0,34 I2 = 0%); Síntomas positivos de PANSS (g = -0,06, IC del 95% = -0,73 a 0,60, I2 = 0%); Síntomas negativos de PANSS (g = -0,43, IC del 95% = -1,98 a 1,12, I2 = 86%); Puntuaciones de depresión (g = -0,35, IC del 95% = -1,20 a 0,49, I2 = 0%).

**Conclusiones**: la combinación de donepezilo con el tratamiento antipsicótico no mejora los resultados clínicos en la esquizofrenia.

**Referencia**: Ballesteros J, Guillen V, Zabala A, Santos B, Rueda JR, Solà I. Clinical outcomes in schizophrenia treated with donepezil in combination with antipsychotics. Value Health. 2013:16: A542.

## Ensayos controlados con placebo de aumento de ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 han demostrado ser prometedores como un tratamiento adyuvante para la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia entre los estudios ha sido inconsistente. Se realizó un metanálisis de los estudios controlados publicados con el objetivo de detectar diferentes perfiles de eficacia en diversas etapas de la esquizofrenia.

**Métodos**: se realizó una búsqueda online para ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y un metanálisis.









Resultados: diez estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Entre los pacientes en la fase prodrómica de la esquizofrenia, los suplementos de omega-3 redujeron la gravedad de los síntomas psicóticos y redujeron las tasas de conversión al primer episodio de psicosis. En pacientes con esquizofrenia de primer episodio, los omega-3 disminuyeron los síntomas no psicóticos, requirieron dosis más bajas de medicamentos antipsicóticos y mejoraron las tasas de respuesta temprana al tratamiento. Omega-3 tuvo resultados mixtos en pacientes con esquizofrenia crónica estable, con sólo algunos pacientes experimentando beneficios significativos. Entre los pacientes con esquizofrenia crónica, el uso de ácidos grasos omega-3, tanto por los que experimentaron exacerbaciones agudas como por los que suspendieron los fármacos antipsicóticos, dio como resultado un empeoramiento de los síntomas psicóticos.

**Conclusiones**: los datos sugieren que los ácidos grasos omega-3 pueden ser eficaces para reducir los síntomas clínicos de los pacientes en las primeras etapas de la esquizofrenia (prodromo y primer episodio), mientras que se dan resultados mixtos para los pacientes en las etapas crónicas. Sobre la base de estos resultados, los ácidos grasos omega-3 no se recomiendan para las exacerbaciones agudas en pacientes con esquizofrenia crónica ni para la prevención de recaídas después de la interrupción de los antipsicóticos.

**Referencia**: Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. Ann Clin Psychiatry. 2015; 27(4):289-96.









## Estrategia de búsqueda

- 1. Meta-Analysis as Topic/
- 2. meta analy\$.tw.
- 3. metaanaly\$.tw.
- 4. Meta-Analysis/
- 5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
- 6. exp Review Literature as Topic/
- 7. or/1-6
- 8. cochrane.ab.
- 9. embase.ab.
- 10. (psychlit or psyclit).ab.
- 11. (psychinfo or psycinfo).ab.
- 12. (cinahl or cinhal).ab.
- 13. science citation index.ab.
- 14. bids.ab.
- 15. cancerlit.ab.
- 16. or/8-15
- 17. reference list\$.ab.
- 18. bibliograph\$.ab.
- 19. hand-search\$.ab.
- 20. relevant journals.ab.
- 21. manual search\$.ab.
- 22. or/17-21
- 23. selection criteria.ab.
- 24. data extraction.ab.
- 25. 23 or 24
- 26. Review/
- 27. 25 and 26
- 28. Comment/
- 29. Letter/
- 30. Editorial/
- 31. animal/
- 32. human/
- 33. 31 not (31 and 32)
- 34. or/28-30,33
- 35. 7 or 16 or 22 or 27
- 36. 35 not 34
- 37. exp Schizophrenia/
- 38. squizofrenia.mp.
- 39. 37 or 38
- 40. 36 and 39
- 41. limit 40 to last 6 years











