

## No todos los antipsicóticos atípicos muestran mejor eficacia que los clásicos

Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. Lancet 2009; 373: 31-41.

### Pregunta de investigación:

En pacientes con esquizofrenia, ¿los antipsicóticos atípicos (ASG) son mejores en términos de eficacia y seguridad que los de primera generación (APG)?

### Método:

**Diseño:** Metanálisis de ensayos clínicos

**Fuentes de datos:** Cochrane Schizophrenia Group, Food and Drug Administration, Medline, compañías farmacéuticas.

**Selección y valoración de artículos:** Se seleccionaron ensayos clínicos de ASG orales frente a APG con calidad A (aleatorización adecuada) o B (aleatorizados sin detallar procedimiento), en esquizofrenia o alteraciones relacionadas. Se incluyeron 150 ensayos clínicos (doble ciego, corta duración, con análisis por intención de tratar, con 21533 pacientes (edad media 36,2 años), dosis óptimas de ASG y que permitieran cambio de medicación entre grupos. Se excluyeron 107 estudios por inadecuada aleatorización, grupo intervención o control inapropiados, participantes inadecuados, datos no utilizables, presentación de un subgrupo, muy corta duración. Otros 65 estudios se excluyeron por ser abiertos o simple ciego.

**Variable resultado principal:** Eficacia global: Cambio de puntuación en la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) o BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale).

**Variables secundarias:** Variación en síntomas positivos, negativos y depresivos, calidad de vida global, recaídas, reacciones extrapiramidales, ganancia de peso, sedación.

**Resultados:** Amisulprida, clozapina, olanzapina y risperidona fueron más eficaces que los APG en la

variable principal (Tabla) y en los síntomas positivos y negativos.

Aripiprazol, quetiapina, sertindol, ziprasidona y zotepin no mostraron diferencias significativas en eficacia global respecto a APG.

Todos los ASG indujeron menos reacciones extrapiramidales que haloperidol (incluso a bajas dosis) aunque sólo clozapina, olanzapina y risperidona fueron mejores que los APG de baja potencia.

Los ASG indujeron mayor ganancia de peso (excepto aripiprazol y ziprasidona) que haloperidol, no observándose este efecto respecto a APG de baja potencia.

### ASG versus APG- Eficacia global

	g (IC95%)	NNT (IC95%)
Amisulprida	-0.31* (-0.44 a -0.19)	6 (4 a 10)
Clozapina	-0.52* (-0.75 a -0.29)	7 (5 a 13)
Olanzapina	-0.28* (-0.38 a -0.18)	11 (7 a 24)
Risperidona	-0.13** (-0.22 a -0.05)	15 (9 a 36)

\*p<0.0001; \*\*p=0.002

**Conclusión de los autores:** Los ASG, al igual que los APG, no constituyen una clase homogénea. Difieren en eficacia, efectos secundarios, costes y mecanismo de acción. Una indebida generalización puede generar confusiones. Estos datos pueden ser usados para seleccionar tratamientos individualizados en pacientes con esquizofrenia basándonos en criterios de eficacia, seguridad y costes.

**Fuente de financiación:** National Institute of Mental Health.

### Comentario:

Los estudios CATIE y CULASS (1,2) supusieron un punto de inflexión al mostrar que no hay diferencias de eficacia entre los antipsicóticos atípicos (ASG) y los clásicos (APG), sugiriendo que los APG de menor potencia podrían ser más apropiados por inducir menos efectos extrapiramidales, menos sedación y menor ganancia de peso.

En este metanálisis sólo cuatro de los nueve ASG estudiados fueron más eficaces que los APG y sólo tres presentan menos efectos extrapiramidales que APG de baja potencia. No se puede hablar de un conjunto homogéneo de fármacos con características "atípicas": ni todos son más eficaces que los APG, ni mejoran los síntomas específicos, ni todos tienen un perfil de efectos adversos más favorable. Un reciente estudio (3) concluye que tanto ASG como APG pueden duplicar el riesgo de muerte súbita de causa cardiovascular, confirmando que ASG no son más seguros.

El editorial que acompaña al metanálisis (4) describe a los ASG como una "falsa invención" y proclama la manipulación de la industria farmacéutica al haber creado una imagen de estos excesivamente favorable. Los ensayos realizados con los ASG parecen haber estado más impulsados por estrategias de promoción que para poner en claro su lugar en terapéutica. Algunas estrategias utilizadas han sido el uso de haloperidol, evitándose comparaciones con otros APG de potencia intermedia, tan eficaces como los ASG pero con menor probabilidad de inducir efectos extrapiramidales, o la utilización de elevadas dosis de APG, vinculadas a una mayor incidencia de reacciones adversas y publicación selectiva. Los autores del metanálisis constataron además que los ensayos abiertos y simple ciego han favorecido a los ASG, de ahí que se hayan incluido solamente ensayos doble ciego.

En base a estos resultados, los términos APG y ASG deberían abandonarse. Sería necesario realizar nuevos estudios para dilucidar el papel de cada APG y ASG en terapéutica. Hasta la fecha, clozapina es el único ASG claramente mejor en el tratamiento de la esquizofrenia resistente (4).

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA:** Dadas las dudas sobre las ventajas de los antipsicóticos atípicos sobre los clásicos y los importantes problemas de seguridad ligados a ambos grupos de medicamentos, debería sopesarse minuciosamente la relación beneficio/riesgo al seleccionar un tratamiento para la esquizofrenia.

### Bibliografía:

- 1.- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy et al. N Eng J Med 2005;353:1209-23.
- 2.- Jones PB, Barnes TRE, Davies L et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1079-86.
- 3.- Ray WA, Chung CP. N Engl J Med 2009;360:225-35.
- 4.- Tyrer P, Kendall T. Lancet 2009;373:4-5.

### Cumple 13 de los 18 criterios QUORUM

**Términos Mesh:** Antipsychotic agents/ therapeutic use/classification, neuroleptics, schizophrenia/drug therapy, cognition disorder.

**Autores:** M<sup>º</sup> de la O Carballo Camacho, Javier Pastor Hurtado, Rocío Fernández Urrusuno