

## Antipsicóticos de primera y segunda generación en esquizofrenia: eficacia, efectividad y efecto de la dosis utilizada

Melina Vogel<sup>1</sup>, Felipe León<sup>1</sup>, Rafael Torres<sup>1</sup>, y Nicolas A. Crossley<sup>\*1,2</sup>

**Resumen:** Después de varias décadas de desarrollo de los fármacos antipsicóticos, la esquizofrenia sigue siendo en gran medida una enfermedad crónica con muchos pacientes que experimentan una mala calidad de vida. En este contexto, la aparición de los llamados antipsicóticos de segunda generación fue recibida con gran entusiasmo. Los clínicos esperaban que los nuevos antipsicóticos causaran no solamente menos efectos secundarios motores que los más antiguos, tal como la clorpromazina, sino también que mejoraran los síntomas y la funcionalidad general de los pacientes. Este artículo, de carácter narrativo, revisa cómo inicialmente la evidencia de un gran número de ensayos controlados aleatorios pareció favorecer muchas de estas suposiciones. Esta visión, sin embargo, no era universal, y algunos investigadores destacaron el potencial efecto del diseño de los estudios en los resultados. Un aspecto importante dice relación con la dosis utilizada de antipsicóticos de primera generación, siendo aquellos ensayos que usaron mayores dosis los que apoyaron el uso de antipsicóticos de segunda generación. Esta controversia se resolvió después de la publicación de tres estudios a gran escala, que incluían pacientes menos seleccionados y que enfocaban los resultados a largo plazo en un entorno clínico más “típico”, los cuales no encontraron diferencias significativas entre los dos tipos de antipsicóticos. Desde entonces, las discusiones sobre la elección de los antipsicóticos han girado en torno a otros factores tales como los efectos secundarios, más que en su capacidad para controlar los síntomas.

**Palabras clave:** *antipsicóticos atípicos; antipsicóticos típicos; esquizofrenia; efectos secundarios extrapiramidales.*

**Abstract:** After several decades of antipsychotic medication development, schizophrenia has largely remained a chronic disease with many patients experiencing poor quality of life. In this context, the appearance of so-called second generation antipsychotics was received with great enthusiasm. Clinicians hoped that the new antipsychotics would not only cause less motor side effects than older ones such as Chlorpromazine, but also improve patients' symptoms and overall functioning. In this narrative article we review how initially the evidence of a large number of randomized controlled trials appeared to favour many of these claims. This view was not universal though, and some researchers highlighted the potential effect of some design aspects of the trials in the results. A particular concern related to the dose of first generation antipsychotic used, with trials favouring second generation frequently using higher doses. This controversy was resolved after the publication of three large studies, including less selected patients and looking at longer-term outcomes in a more “typical” clinical setting, which failed to find significant differences between the two types of antipsychotics. Since then, discussions about the choice of antipsychotic revolve more around other factors such as side-effects than their capacity to control symptoms.

**Keywords:** *atypical antipsychotics; typical antipsychotics; schizophrenia; extrapyramidal side effects.*

Fecha de envío: 9 de diciembre de 2016 - Fecha de aceptación: 27 de marzo de 2017

### Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y se encuentra dentro de las diez principales causas de discapacidad en personas jóvenes. Aunque se dispone de tratamiento antipsicótico eficaz para un episodio agudo desde los 50, los pacientes experimentan altas

tasas de recaída incluso después de su primer episodio y menos de la mitad experimenta mejoría clínica significativa a 5 años de seguimiento. La clorpromazina y los otros llamados antipsicóticos de primera generación (FGA, del inglés *first generation antipsychotics*, véase Tabla 1) son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis (delirios, alucinaciones y trastornos

(1) Departamento de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Institute of Psychiatry, King's College, Londres, Reino Unido

\*Autor de correspondencia: [melina.vogel@gmail.com](mailto:melina.vogel@gmail.com)



del pensamiento). Sin embargo, son menos eficaces en abordar los síntomas negativos (“síntomas deficitarios”, tales como apatía, embotamiento emocional o anhedonia) o alteraciones cognitivas asociadas con la psicosis. Los efectos adversos son comunes, particularmente los síntomas motores. Estos pueden ser agudos, tales como reacciones distónicas o parkinsonismo, o crónicos, los cuales no responden al retiro del antipsicótico, como la diskinesia tardía. Un nuevo medicamento que controle todos estos síntomas sería muy bien recibido.

El primero de la nueva generación de antipsicóticos, la clozapina, fue desarrollado e introducido en el mercado en la década de los 70. De manera similar a otros antipsicóticos de esta generación, es eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no causa alteraciones motoras. Desafortunadamente, la aparición de agranulocitosis en algunos pacientes limitó su uso generalizado, pero motivó el desarrollo farmacológico de otros antipsicóticos que no causaban efectos secundarios motores, denominados antipsicóticos atípicos o antipsicóticos de segunda generación (SGA, del inglés *second generation antipsychotics*). En los 90s se desarrollaron varios SGA (ver Tabla 1), y después de varios ensayos controlados randomizados favorables, se comenzaron a recomendar como tratamiento de primera línea en psicosis. Sin embargo, algunos reparos sobre la dosis adecuada de FGA utilizada en estudios clínicos, y en particular, los resultados de varios ensayos importantes de efectividad plantearon dudas sobre esta

afirmación. En este artículo revisaremos de forma narrativa la evidencia actual comparando FGA y SGA, centrándonos en la evidencia de los ensayos de eficacia y efectividad, sus efectos secundarios, y su uso para el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos.

## Ensayos de eficacia

Los ensayos clínicos controlados aleatorios y los metaanálisis de estos se encuentran en la cúspide de la pirámide de evidencia de calidad para las intervenciones terapéuticas (Sackett, 1989). La aleatorización asegura que las variables confundentes sean distribuidas equitativamente entre los grupos comparados, mientras que otros sesgos, como el sesgo del experimentador, se reduzcan al mínimo por otras características del diseño del estudio, como el enmascaramiento (ciego). Dentro de los ensayos aleatorios, se describe en la literatura el “ensayo de eficacia”, el cual es bastante cuidadoso al controlar todas las variables confundentes. Usualmente, incluyen un grupo altamente seleccionado de pacientes sin enfermedades concomitantes, y por lo general, proyectan los resultados dentro de un corto tiempo, evitando altos índices de abandono o la posibilidad de que otros factores comiencen a influir en los resultados. Aunque son muy eficaces en aislar el “efecto real” de la intervención, algunos investigadores han planteado dudas sobre la utilidad clínica de las intervenciones que funcionan para un grupo seleccionado de pacientes en ambientes controlados (Wells, 1999).

**Tabla 1:** Antipsicóticos de primera y segunda generación.

FGA	SGA
<p><b>Fenotiazinas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperidina en cadena lateral: mesoridazina, piperacetazina, pipoptiazina, propericiazina, sulfuridazina, tioridazina.</li> <li>- Piperazina en cadena lateral: flufenazina, acetofenazina, butaperazina, dixirazina, perazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, tioproperazina, trifluoperazina.</li> <li>- Cadena lateral alifática: clorpromazina, clorproetazina, ciamemazina, levomepromazina, promazina, triflupromazina.</li> </ul> <p><b>Butirofenonas:</b> haloperidol, benperidol, blonanserina, bromperidol, droperidol, fluanisona, melperona, moperona, pipamperona, timiperona, trifluoperidol.</p> <p><b>Tioxantenos:</b> tiotixeno, clorprotixeno, clopentixol, flupentixol, zuclopentixol.</p> <p><b>Dihidroindolonas:</b> molindona, oxipertina.</p> <p><b>Dibenzoxazepinas:</b> loxapina, clotiapina.</p> <p><b>Difenilbutilpiperidinas:</b> pimozida, fluspirileno, penfluridol.</p> <p><b>Benzamidas:</b> sulpiride, nemonapride, sultopride, tiapride.</p> <p><b>Iminodibenzilos:</b> clocapramina, mosapramina.</p>	<p>Aripiprazol</p> <p>Amisulprida</p> <p>Asenapina</p> <p>Clozapina</p> <p>Iloperidona</p> <p>Lurasidona</p> <p>Olanzapina</p> <p>Paliperidona</p> <p>Quetiapina</p> <p>Risperidona</p> <p>Sertindol</p> <p>Ziprasidona</p> <p>Zotepina</p>

La mayoría de los SGA fueron inicialmente comparados con los FGA en ensayos clínicos controlados aleatorios de eficacia. Típicamente, los estudios incluían pacientes con esquizofrenia sin comorbilidad, tal como dependencia de drogas. Están diseñados para ver la respuesta de los pacientes a los fármacos estudiados en 4 a 6 semanas, siendo los cambios en las escalas de síntomas el principal resultado a evaluar. Los resúmenes de los ensayos de eficacia sostienen que a corto plazo los síntomas son mejor controlados por los SGA. Por ejemplo, en el estudio de Geddes *et al.* (2000), se revisaron 52 ensayos clínicos controlados aleatorios (RCT, del inglés *randomized controlled trials*), y se distribuyeron independientemente los ensayos que comparaban amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y sertindol con un FGA. Ellos encontraron que los SGA eran mejores en controlar síntomas que los FGA, pero su conclusión venía con una advertencia debido a la heterogeneidad significativa de los estudios incluidos (ver más abajo). Del mismo modo, Davis *et al.* (2003) revisaron 124 ensayos controlados aleatorios, y encontraron una ventaja significativa para clozapina, amisulprida, risperidona y olanzapina en comparación con los FGA, con un tamaño del efecto (*d* de Cohen) que iba desde 0,49 para clozapina a 0,21 para olanzapina. Los autores también observaron una alta heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos.

Aunque estos dos metaanálisis relevantes mostraron una ventaja inicial de los SGA, difirieron en sus análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos, y sus conclusiones posteriores. Geddes *et al.*, (2000) demostraron en una metaregresión que el tamaño del efecto que favorecía a los SGA sobre los FGA se correlacionaba con la dosis de FGA utilizada: los estudios que usaban altas dosis de FGA fueron significativamente peores que los SGA, pero no los que utilizaban dosis más bajas (Geddes *et al.*, 2000). Un tercer metaanálisis por Hartling *et al.* (2012), en una revisión sistemática que comparó 114 estudios, principalmente RCT, concluye que no puede establecerse cuál grupo de antipsicóticos tiene mayores beneficios, debido a la falta de diferencias clínicas importantes y a las variaciones en las evaluaciones de los resultados de los estudios incluidos.

Varias líneas de evidencia apoyan la idea de usar dosis bajas de FGA. Un estudio demostró que dosis bajas son al menos tan efectivas en el tratamiento de los síntomas positivos como dosis mayores, con menos efectos secundarios (Oosthuizen *et al.*, 2004). Estudios con PET han demostrado ocupación significativa de los receptores dopaminérgicos D2 a dosis bajas de estos antipsicóticos (Kapur *et al.*, 1996).

Existen varias hipótesis para entender la relación entre dosis del FGA usado como comparador y la ventaja de los SGA. Por ejemplo, el parkinsonismo podría ser clasificado como un aumento de

síntomas negativos, o los pacientes podrían dejar de tomar los FGA por los efectos secundarios graves a dosis altas. Varios investigadores trataron de abordar este tema en otros análisis. Leucht *et al.* (2003) se enfocaron en los antipsicóticos de baja potencia, en un intento por descartar que el aumento del efecto de los SGA fuese debido a que son mejor tolerados que los FGA (Leucht *et al.*, 2003). De hecho, se encontró que los SGA fueron superiores a los FGA en controlar los síntomas, sin causar tantos efectos secundarios como los FGA de alta potencia a dosis más altas. Sin embargo, en una carta de respuesta a este artículo, Geddes *et al.* (2003) describieron encontrar una meta regresión significativa en estos datos (Geddes *et al.*, 2003). Esta relación entre la dosis de FGA y el tamaño del efecto (favoreciendo a los SGA) también está presente en los estudios que incluyen solo a pacientes con un primer episodio, aunque a un nivel de tendencia (Crossley *et al.*, 2010). De hecho, este metaanálisis no logró encontrar ventajas significativas de SGA sobre FGA en el control de síntomas, lo que podría explicarse por las dosis más bajas de FGA usadas habitualmente en poblaciones con un primer episodio.

Otros autores han propuesto otras hipótesis para explicar esta heterogeneidad. Davis *et al.* (2003) reportó no encontrar un efecto significativo de la dosis de comparación, y más bien lo explicó por las diferencias en la eficacia en el grupo de los SGA (Davis *et al.*, 2003). Un meta análisis posterior (Leucht *et al.*, 2009) incluyendo 150 RCT replicó estos hallazgos. Esto les ha llevado a poner en duda la validez de considerar todos los SGA (al igual que los FGA) como un grupo homogéneo. En una revisión de 212 artículos, este mismo autor señala que los antipsicóticos difieren considerablemente en sus efectos secundarios, con diferencias importantes en la eficacia (Leucht *et al.*, 2013). Aquí se obtuvo una razón de odds comparados con placebo de causas de abandono, desde el mejor fármaco amisulpride (0,43) al peor fármaco haloperidol (0,80); síntomas extrapiramidales, clozapina (0,30) a haloperidol (4,76); sedación, amisulpride (1,42) a clozapina (8,82); además de diferencias de media estandarizada comparada con placebo de: aumento de peso, desde el mejor fármaco haloperidol (0,09) al peor fármaco olanzapina (0,74); hiperprolactinemia, aripiprazol (0,22) a paliperidona (1,30); prolongación del QT, lurasidona (0,10) a sertindol (0,9). Otra revisión que compara el uso de amisulpride tanto en esquizofrenia paranoide como en esquizofrenia desorganizada, concluye que es útil en ambos tipos, pero la disminución de los síntomas es menos pronunciada en esta última (Corves *et al.*, 2014). En la esquizofrenia resistente al tratamiento, se ha visto que no existe evidencia suficiente para saber cuál antipsicótico es más eficaz, y que varios RTC aportan alguna evidencia sobre la superioridad de la clozapina comparada con otros SGA (Andrade *et al.*, 2016; Samara *et al.*, 2016).

Otro factor confundente mencionado en la literatura, y que genera opiniones divergentes, se refiere a la fuente de financiamiento del estudio y un posible conflicto de interés: la mayoría de los RCT que comparan SGA con FGA han sido financiados por las compañías farmacéuticas que prueban algún nuevo compuesto. Esto se ha abordado empíricamente por al menos un estudio, el cual no encontró un efecto significativo del financiamiento en los resultados (Davis *et al.*, 2008).

Los estudios de eficacia no solo evalúan las puntuaciones de los síntomas generales como se discutió anteriormente, sino que también miden el impacto del tratamiento en otras dimensiones, tales como síntomas negativos. Los metaanálisis de estos estudios apoyan la idea que los SGA son más efectivos que los FGA en el manejo de los síntomas negativos (Leucht *et al.*, 2009), aunque la dosis de comparación se ha considerado como un factor confundente importante, como se discutió anteriormente. Los estudios también abordan el impacto de los SGA en el tratamiento de los síntomas cognitivos en esquizofrenia, también apoyando el efecto beneficioso de los SGA sobre los FGA (Keefe *et al.*, 1999), pero con el confundente de la dosis de comparación de los FGA (Knowles *et al.*, 2010). Un metaanálisis sobre efectos cognitivos de SGA en

pacientes con esquizofrenia (Nielsen *et al.*, 2015) mostró disminución de la memoria de trabajo verbal con el uso de clozapina, olanzapina, quetiapina y FGA comparados con ziprasidona; un efecto positivo en las funciones ejecutivas de sertindol comparado con clozapina, olanzapina, ziprasidona y FGA, y efectos positivos de clozapina y olanzapina en la fluencia verbal.

### Ensayos de efectividad

En los últimos años el costo de los nuevos antipsicóticos (SGA) ha disminuido sustancialmente. Sin embargo, siguen siendo más caros que los FGA, aunque esto podría cambiar con la introducción de compuestos genéricos en un futuro. Teniendo en cuenta el significativo impacto económico de un medicamento costoso para una enfermedad que requiere tratamiento durante años, los resultados de los ensayos de eficacia discutidos anteriormente no han proporcionado un argumento definitivo que respalde su uso. Un punto importante se origina a partir de las limitaciones de los ensayos de eficacia, incluso si aceptamos que los SGA son más efectivos que los FGA, esto no necesariamente se traduce en un beneficio en la labor clínica diaria.

**Tabla 2:** Resumen de estudios de efectividad que comparan antipsicóticos de primera y segunda generación.

CATIE: Clinical Antipsychotic Trial of Effectiveness; CutLASS: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study; EUFEST: European First Episode Schizophrenia Trial; RCT: randomized-controlled trial; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition; RCT: randomized controlled trial.

Estudio	n	Duración (meses)	Población estudiada	Diseño	FGA estudiado	SGA estudiado	Medición primaria resultados	Resultados
CATIE (Lieberman <i>et al.</i> , 2005)	1493	18	Diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM IV (18 a 65 años de edad)	Multicéntrico; RCT doble ciego	Perfenazina	Olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona	Abandono de tratamiento por cualquier causa	El 74% de los pacientes abandonaron la medicación antes de los 18 meses debido a la falta de eficacia o efectos secundarios intolerables. No hubo diferencias entre perfenazina y SGA como grupo. Olanzapina fue superior a otros SGA, pero se relacionó con mayor aumento de peso y otras alteraciones metabólicas.
CutLASS (Jones <i>et al.</i> , 2006)	277	12	Trastorno del espectro de esquizofrenia (18 a 65 años de edad), que requieran de cambio de antipsicótico de acuerdo a tratante	Multicéntrico; RCT ciego del evaluador	El tratante podía escoger de una amplia variedad (sulpiride fue el más elegido)	Risperidona, olanzapina, amisulpiride, zotepina, quetiapina	Escala de calidad de vida (QLS, del inglés <i>quality of life scale</i> )	Sin diferencias entre ambos grupos.
EUFEST (Kahn <i>et al.</i> , 2008)	498	12	Diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia (inicio menor a 2 años); 18 a 40 años de edad	Multicéntrico; RCT abierto	Haloperidol	Amisulpiride, olanzapina, quetiapina, ziprasidona	Abandono de tratamiento por cualquier causa	Pacientes con SGA tuvieron tasas de abandono más bajas que con haloperidol, pero esto no significó un mejor control de síntomas o una disminución de hospitalizaciones.

En este contexto, se necesitan los ensayos de efectividad, ensayos controlados aleatorios amplios dispuestos en condiciones de "vida real", que incluyen pacientes que podrían tener comorbilidades, y que evalúan resultados que se consideran más de acuerdo con las expectativas de los pacientes y sus familias sobre lo que un fármaco debe hacer. Los resultados por lo general incluyen tasas de recaída, ingresos hospitalarios y calidad de vida, los cuales requieren un seguimiento más prolongado. Tres de estos ensayos han sido publicados hasta la fecha (Tabla 2).

Los resultados generales de estos estudios fueron sorprendentes teniendo en cuenta los meta-análisis de ensayos de eficacia (Lewis *et al.*, 2009), pero tranquilizadamente consistentes entre estos. Las ventajas potenciales observadas en los ensayos clínicos controlados a corto plazo dirigidos al control de síntomas desaparecieron con seguimientos más largos y mediciones de parámetros tales como tasas de abandono o calidad de vida (ver tabla 2 para un resumen de los resultados principales). Los fármacos antipsicóticos comenzaron a considerarse equivalentes en términos de su manejo global del trastorno.

Los resultados de estos estudios de efectividad también ayudaron a resolver la cuestión de la potencial costo-efectividad de los SGA. Como se mencionó anteriormente, estos medicamentos son más caros que los antipsicóticos más antiguos, pero durante gran parte de la década de los 90 se mantuvo la idea de que los costos iniciales serían compensados por menores costos sanitarios directos e indirectos posteriores (tales como menores índices de ingresos, menor carga para los cuidadores y la reintegración de los pacientes al mundo laboral). De hecho, los estudios iniciales sugirieron que los SGA eran costo-efectivos, aunque también se observaron varios potenciales obstáculos en estos ensayos. Como era de esperar, a partir de la falta de beneficio clínico observado con los medicamentos más caros, los análisis de costo del CATIE (Rosenheck *et al.*, 2006) y CutLASS (Davies *et al.*, 2007) no respaldaron la idea de una costo-efectividad de la SGA. Es más, sugirieron lo contrario.

Estos estudios también dieron luces sobre la supuesta superioridad de los SGA sobre los FGA en el control de otros tipos de síntomas, además de los positivos. Por ejemplo, el estudio CutLASS (Jones *et al.*, 2006) informó que no hubo diferencias significativas en los síntomas negativos entre los dos grupos de fármacos. El análisis secundario del estudio EUFEST buscó síntomas negativos persistentes en sus pacientes (Galderisi *et al.*, 2012), el no difirió entre los dos grupos de medicamentos. El estudio CATIE encontró una leve mejoría en la cognición a los dos meses de iniciado el tratamiento en ambos grupos de antipsicóticos. Más sorprendentemente, también se reportó una ventaja significativamente mayor a los 18 meses para el FGA perfenazina (Keefe *et al.*, 2007).

En el estudio EUFEST, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos se asoció con una mejoría moderada en la cognición, sin diferencias entre el tratamiento con haloperidol y los SGA (Davidson *et al.*, 2009). En resumen, los resultados de los ensayos de efectividad no demuestran una superioridad actual de los SGA en el control de otras dimensiones de síntomas. En este mismo sentido, Vanasse *et al.* (2016) en una cohorte retrospectiva de pacientes con esquizofrenia que usó información a partir de base de datos de sistema asegurador de salud, concluyó que tanto el uso de quetiapina (en dosis de hasta 200 mg día) como el no usar antipsicóticos se asoció a un mayor riesgo de presentar problemas de salud física y mental. Este mismo estudio concluye que con el uso de quetiapina se presentaron más problemas de salud mental y física que con FGA, si bien se utilizaron dosis subóptimas de la primera, mientras que clozapina y olanzapina tuvieron mejores resultados que FGA; además, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona mostraron menor riesgo de cambio o abandono de tratamiento, en comparación con FGA.

Respecto a calidad de vida, Gründer *et al.* (2016), en un estudio multicéntrico doble ciego aleatorio, mostraron que la calidad de vida se veía mejorada en pacientes con esquizofrenia que usaron SGA comparados con los que usaron FGA, cuando el tratamiento se elegía de manera individualizada. Señalan, sin embargo, que esta ventaja debería ser analizada en conjunto con los potenciales efectos metabólicos secundarios de los SGA.

### Balance de efectos secundarios

Como se ha mencionado anteriormente, la evidencia actual de ensayos de efectividad no ha apoyado la idea de que los SGA sean mejores que los FGA en el control de los síntomas. En este contexto, las decisiones sobre qué fármaco utilizar se basan más en la evaluación de otros factores, uno de ellos muy importante son los efectos secundarios.

Los SGA fueron descritos inicialmente por su falta de efectos secundarios extrapiramidales. De hecho, los meta análisis de ensayos de eficacia apoyaron esta afirmación (Geddes *et al.*, 2000; Crossley *et al.*, 2010), aunque los efectos no fueron tan claros cuando los SGA se compararon con los FGA de baja potencia (Leucht *et al.*, 2003). Un cuadro similar surge de los ensayos de efectividad: el estudio que utiliza el FGA de alta potencia haloperidol EUFEST (Kahn *et al.*, 2008) mostró que un número significativamente mayor de pacientes tratados con éste experimentó síntomas extrapiramidales; CutLASS y el estudio CATIE, donde los FGA utilizados fueron el FGA menos potente sulpirida y perfenazina, respectivamente, no encontraron diferencias (Peluso *et al.*, 2012; Miller *et al.*, 2008). Pero

esta heterogeneidad no se limita a la clase de antipsicóticos más antiguos. Existen diferencias dentro de los SGA en términos de la cantidad de efectos secundarios extrapiramidales que podrían causar. Por ejemplo, la risperidona se relaciona con un mayor uso de medicación antiparkinsoniana que la clozapina, olanzapina, quetiapina y ziprasidona; ziprasidona más que olanzapina y quetiapina; mientras que la zotepina más que clozapina (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). La elección cuidadosa de un SGA sigue pareciendo una medida apropiada para alguien con alto riesgo de efectos secundarios extrapiramidales.

Así como los efectos secundarios motores se asocian con los FGA, los efectos secundarios metabólicos están relacionados con los SGA. Sin embargo, también hay cierta heterogeneidad dentro de este grupo de fármacos. Por ejemplo, olanzapina y clozapina tienen el mayor riesgo de inducir aumento de peso (Klemp *et al.*, 2011). La olanzapina también causa más incremento de colesterol y glucosa que otros SGA (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). Estos resultados deben ponerse en el contexto de que los pacientes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de mortalidad que no ha cambiado a lo largo de los años, relacionado en parte a su alto riesgo de enfermedades coronarias debido a la acumulación de factores de riesgo como el sedentarismo, altos niveles de tabaquismo y alta prevalencia de diabetes mellitus (Jin *et al.*, 2011). Los medicamentos que aumentan aún más este riesgo, tal como se demostró para olanzapina en el CATIE (Daumit *et al.*, 2008), deben evitarse dentro de lo posible. Sin embargo, los FGA no son una opción del todo segura para que estos efectos no aparezcan; algunos antipsicóticos, en particular los FGA de potencia baja, como la clorpromazina, pueden causar aumento de peso significativo (Adams *et al.*, 2007). Es rol del clínico en conjunto con el paciente el poder equilibrar todos estos efectos secundarios.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Como puede verse en el presente documento, el panorama que surge a partir de la evidencia actual apoya la idea de que tanto los FGA como los SGA son efectivos en el tratamiento de los síntomas psicóticos. Los nuevos antipsicóticos, desafortunadamente, no han cumplido con todas las expectativas esperadas, y también poseen efectos secundarios relevantes, tales como los efectos metabólicos. Esto no significa en absoluto que no deban utilizarse. Por el contrario, siguen siendo una opción terapéutica válida y eficaz, sobre todo, para aquellos pacientes en los que se desea evitar los efectos motores secundarios. Sin embargo, como se refleja en una serie de pautas actuales, la elección del antipsicótico no necesariamente debe estar restringido solamente a estos síntomas, un FGA a dosis bajas podría ser una alternativa a tener en cuenta (National Insti-

tute for Health and Care Excellence, 2014). Sugerimos que, a fin de cuentas, las decisiones de tratamiento deben hacerse después de una discusión informada con el paciente, haciendo especial hincapié en los diferentes efectos adversos de cada fármaco.

En cuanto a nuestra realidad local, la guía GES esquizofrenia menciona que los SGA son al menos igualmente efectivos que los FGA, y que no hay acuerdo sobre ventajas o desventajas y la costo-efectividad comparativa entre ambos grupos.

Dentro de los desafíos a futuro en el tratamiento de la esquizofrenia, el manejo de los síntomas negativos y cognitivos representan un aspecto muy relevante a continuar investigando, así como también el control de la esquizofrenia resistente. Sería deseable contar con la evidencia suficiente para indicar antipsicóticos principalmente en base a sus efectos clínicos sobre los síntomas, más que en sus potenciales efectos secundarios.

### Referencias

- Andrade, C. (2016). "Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance." *J Clin Psychiatry* 2016; **77** (12): e1656- e1660. doi: 10.4088/JCP.16f11328
- Corves, C., Engel, R.R., Davis, J. & Leucht, S. (2014). "Do patients with paranoid and disorganized schizophrenia respond differently to antipsychotics drugs?" *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**: 40-45. doi: 10.1111/acps.12231
- Crossley, N. A., Constante, M., McGuire, P. & Power, P. (2010). "Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis." *Br J Psychiatry* **196** (6): 434-439. doi: 10.1192/bjp.bp.109.066217
- Daumit, G. L., Goff, D.C., Meyer, J.M., Davis, V.G., Nasrallah, H.A., McEvoy, J.P., Rosenheck, R., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Stroup, T.S. & Lieberman, J.A. (2008). "Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study." *Schizophr Res* **105**(1-3): 175-187. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.006
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W.W., Keefe, R.S., Boter, H., Keet, I.P., Prelicpceanu, D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindfors, N., Riecher-Rossler, A. & Kahn, R.S. (2009). "Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST)." *Am J Psychiatry* **166** (6): 675-682. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806

- Davies, L. M., Lewis, S., Jones, P.B., Barnes, T.R., Gaughran, F., Hayhurst K., Markwick, A., Lloyd H. & C. U. team (2007). "Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy." *Br J Psychiatry* **191**: 14-22.
- Davis, J. M., Chen N. & Glick, I.D. (2003). "A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics." *Arch Gen Psychiatry* **60** (6): 553-564. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.553
- Davis, J. M., Chen, N. & Glick, I.D. (2008). "Issues that may determine the outcome of antipsychotic trials: industry sponsorship and extrapyramidal side effect." *Neuropsychopharmacology* **33** (5): 971-975. doi:10.1038/sj.npp.1301493
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Wolfgang Fleischhacker, W., Kahn, R.S. & G. For The Eufest Study (2013). "Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial." *Eur Neuropsychopharmacol* **23** (3): 196-204. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. & Bebbington, P. (2000). "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis." *BMJ* **321** (7273): 1371-1376.
- Geddes, J., Harrison, P. & Freemantle, N. (2003). "New generation versus conventional antipsychotics." *Lancet* **362** (9381): 404; author reply 404-405. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14035-4
- Gründer, G., Heinze, M., Cordes, J., Mühlbauer, B., Juckel, G., Schulz, C., Rütther, E., Timm, J. & NeSSy Study Group (2016). "Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study." *Lancet Psychiatry* 2016; **3**: 717-729. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00085-7
- Guía Clínica *Para el tratamiento de personas desde primer episodio de esquizofrenia*. Serie guías clínicas MINSAL 2009, en www.minsal.cl
- Hartling, L., Abou-Setta, A., Dursun, S., Mousavi, S., Pasichnyk, D. & Newton, A. (2012). "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**:498-511. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525
- Jin, H., Folsom, D., Sasaki, A., Mudaliar, S., Henry, R., Torres, M., Golshan, S., Glorioso, D.K. & Jeste, D. (2011). "Increased Framingham 10-year risk of coronary heart disease in middle-aged and older patients with psychotic symptoms." *Schizophr Res* **125** (2-3): 295-299. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.029
- Jones Pb, B. T. E. (2006). "Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (cutlass 1)." *Arch Gen Psychiatry* **63** (10): 1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I.P.M., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A. & Grobbee, D.E. (2008). "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial." *Lancet* **371** (9618): 1085-1097. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9
- Kapur, S., G. Remington, C. Jones, A. Wilson, J. DaSilva, S. Houle & R. Zipursky (1996). "High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study." *Am J Psychiatry* **153** (7): 948-950. DOI: 10.1176/ajp.153.7.948
- Keefe, R. S., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Capuano, G., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Davis, C.E., Hsiao, J.K. & Lieberman, J.A. (2007). "Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial." *Arch Gen Psychiatry* **64** (6): 633-647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
- Keefe, R. S., Silva, S.G., Perkins, D.O. & Lieberman, J.A. (1999). "The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis." *Schizophr Bull* **25** (2): 201-222. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033374
- Klemp, M., Tvette, I.F., Skomedal, T., Gaasemyr, J., Natvig, B. & Aursnes, I. (2011). "A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo." *J Clin Psychopharmacol*. **31** (6): 698-704. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823657d9
- Knowles, E. E., David, A.S. & Reichenberg, A. (2010). "Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence." *Am J Psychiatry* **167** (7): 828-835. doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G. & Davis, J. (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotics drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." *Lancet* 2013; **14**: 382: 951-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3

- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C. & Davis, J.M. (2009). "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis." *Lancet* **373** (9657): 31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X
- Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J. & Kissling, W. (2003). "New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* **361** (9369): 1581-1589. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13306-5
- Lewis, S. (2009). "Second-generation antipsychotics: a therapeutic downturn?" *Psychol Med* **39** (10): 1603-1606. doi:10.1017/S0033291709990882
- Lieberman, J. A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S.E., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J. & Hsiao, J.K. (2005). "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia." *N Engl J Med* **353** (12): 1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
- Miller, D. D., Caroff, S.N., Davis, S.M., Rosenheck, R.A., McEvoy, J.P., Saltz, B.L., Riggio, S., Chakos, M.H., Swartz, M.S., Keefe, R.S., Stroup, T.S., Lieberman, J.A. & I. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (2008). "Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial." *Br J Psychiatry* **193** (4): 279-288. doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). NICE Guideline CG 178 *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. Consultado el 15 de Noviembre de 2016 en: [www.nice.org.uk/guidance/cg178](http://www.nice.org.uk/guidance/cg178).
- Nielsen, R.E., Levander S., Kjaersdam Telléus, G., Jensen, S.O.W., Ostergaard Christensen, T. & Leucht, S. (2015). "Second generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials." *Acta Psychiatr Scand* **2015**: **131**: 185-196. doi: 10.1111/acps.12374
- Oosthuizen, P., Emsley, R., Jadri Turner, H., & Keyter, N. (2004). "A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis." *Int J Neuropsychopharmacol* **7** (2): 125-131. doi: 10.1017/S1461145704004262
- Peluso, M.J., Lewis, S.W., Barnes, T.R. & Jones, P.B. (2012). "Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs." *Br J Psychiatry* **200** (5):387-392. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485
- Rosenheck, R. A., Leslie, D.L., Sindelar, J., Miller, E.A., Lin, H., Stroup, T.S., McEvoy, J., Davis, S.M., Keefe, R.S., Swartz, M., Perkins, D.O. Hsiao, J.K., Lieberman, J. & C. S. Investigators (2006). "Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia." *Am J Psychiatry* **163** (12): 2080-2089. doi: 10.1176/ajp.2006.163.12.2080
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Kissling, W., Davis, J.M. & Leucht, S. (2010). "Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons." *Schizophr Bull* **38** (1): 167-177. doi: 10.1093/schbul/sbq042
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M. & Leucht, S. (2010). "Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." *Schizophr Res* **123**(2-3): 225-233. doi: 10.1016/j.schres.2010.07.012.
- Sackett, D. L. (1989). "Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents." *Chest* **95** (2 Suppl): 2S-4S. doi.org/10.1378/chest.95.2\_Supplement.2S
- Samara, M., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G. & Leucht, S. (2016). "Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in treatment - resistant schizophrenia. A network meta-analysis". *JAMA Psychiatry* **2016**; **73** (3): 199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
- Vanasse A., Blais L., Courteau J., Cohen A.A., Roberge P., Larouche A., Grignon S., Fleury M.J., Lesage A., Demers M.F., Roy M.A., Carrier J.D. & Delorme A. (2016). "Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study". *Acta Psychiatr Scand* **2016**: **134**: 374-384. doi: 10.1111/acps.12621
- Wells, K. B. (1999). "Treatment research at the crossroads: the scientific interface of clinical trials and effectiveness research." *Am J Psychiatry* **156** (1): 5-10. doi: 10.1176/ajp.156.1.5