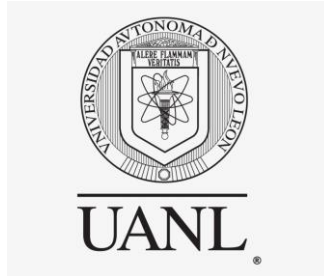


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**COMPARATIVA DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANTIPSICÓTICOS DE DEPÓSITO EN
ESQUIZOFRENIA**

Por

RAÚL RICARDO MEDRANO GARZA

Como requisito parcial para obtener el Grado de ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

18 de noviembre del 2022

COMPARATIVA DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANTIPSICÓTICOS DE DEPÓSITO EN
ESQUIZOFRENIA

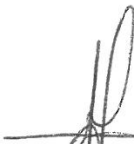
Aprobación de la tesis (firmas de los miembros del jurado):



Dr. Med. Erasmo Saucedo Uribe
Director de la Tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Med. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano
Jefe del Departamento de Psiquiatría



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO	PÁGINA
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN	10
CAPÍTULO III. PROBLEMA DE ESTUDIO	11
CAPÍTULO IV. MATERIALES Y MÉTODOS	13
CAPÍTULO V. RESULTADOS	17
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN	22
CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25
TABLAS	27

ABREVIATURAS

LAIA: Antipsicóticos inyectables de acción prolongada (Long-acting injectable antipsychotics)

PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos (Positive and Negative Symptoms Scale)

GABA: Ácido gamma aminobutírico (Gamma aminobutyric acid)

DSM – 5: Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales 5ª Edición (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)

DSM – IV: Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales 4ª Edición (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)

CIE – 10: Clasificación Internacional de enfermedades 10ª Edición

BPRS: Brief Psychiatry Rating Scale

CGI: Impresión Global Clínica (Clinical Global Impression)

GAF: Escala de Evaluación global del funcionamiento (Global Assessment of Functioning)

MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

SCID: Entrevista Clínica Estructural (Structured Clinical Interview for DSM – 5)

HDL: Lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoproteins)

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins)

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad (Very Low Density Lipoproteins)

IMC: Índice de Masa Corporal

CPK: Creatin fosfoquinasa

TEAE: Eventos adversos asociados al tratamiento (Treatment Emergent Adverse Events)

STEAE: Eventos adversos serios asociados al tratamiento (Serious Treatment Emergent Adverse Events)

NMA: Metaanálisis en red (Network Metaanalysis)

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados

OR: Razón de probabilidades (Odds Ratio)

RESUMEN

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más debilitantes y graves dentro de la psiquiatría, causando gran discapacidad en los que la padecen. El pilar del tratamiento de este trastorno son los antipsicóticos, de los cuales existen los de primera generación (FG; típicos) y los de segunda generación (SG; atípicos), además de distintas presentaciones, dentro de las cuales se incluyen los antipsicóticos de depósito (de acción prolongada; LAIA por sus siglas en inglés). Debido a la problemática común con respecto a la pobre adherencia de los pacientes con esquizofrenia, los antipsicóticos de depósito han surgido como una alternativa para disminuir esta pobre adherencia. Realizamos una revisión sistemática y un metanálisis en red de la eficacia y seguridad de los antipsicóticos de acción prolongada (LAIA) de segunda generación (SG) frente a los LAIA de primera generación (FG) y placebo en la esquizofrenia. Realizamos una búsqueda exhaustiva en MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus, hasta el 17 de junio de 2020, con una actualización desde junio de 2020 hasta el 14 de septiembre de 2021. Los criterios de inclusión para los ensayos aleatorios incluyeron: (1) pacientes ≥ 18 años con esquizofrenia, (2) eficacia evaluada a través de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) así como síntomas positivos y síntomas negativos, (3) duración de ≥ 12 semanas, (4) seguridad evaluada por efectos adversos asociados a medicamentos y abandono del tratamiento. Los criterios de exclusión son: (1) pacientes con un diagnóstico diferente de esquizofrenia, (2) pacientes menores de 18 años, (3) tratamiento menor de 2 semanas de duración, (4) comparación entre antipsicóticos orales, (5) estudios que no midieran eficacia o seguridad, (6) estudios no ensayos clínicos controlados y (7) pacientes con resistencia al tratamiento. Los resultados demuestran que la mayoría de las LAIA son igualmente eficaces para reducir los síntomas generales, y las diferencias entre las LAIA individuales no son significativas, así como no diferencias significativas en el riesgo de presentar efectos adversos entre los diferentes antipsicóticos

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por síntomas que alteran la percepción de la realidad de una persona y, por tanto, sus pensamientos y su comportamiento. 1 Es una forma grave de enfermedad mental que afecta a unos 7 de cada 1000 adultos en todo el mundo. Aunque su incidencia media (0,2 por 1000 personas al año en todo el mundo) es baja, la prevalencia de la esquizofrenia es alta, ya que se trata de una enfermedad crónica de larga duración: se calcula que es del 1% a nivel mundial. 2,3 A pesar de estas bajas estadísticas, este trastorno conlleva una carga importante. Un informe de 2016 del estudio Global Burden of Disease (Carga Global de la Enfermedad) descubrió que la esquizofrenia contribuye con 13,4 millones de años de vida con discapacidad a la carga de la enfermedad a nivel mundial. 4

El inicio de la esquizofrenia se produce entre el final de la adolescencia y la mitad de los 30 años. Aunque la prevalencia entre hombres y mujeres es aproximadamente la misma, los varones tienen un pico de prevalencia para el primer episodio psicótico que oscila entre los primeros años de la veintena y la mitad de la misma, mientras que las mujeres lo presentan a edades más avanzadas. 5

Las investigaciones sobre la esquizofrenia han demostrado que se trata de un trastorno hereditario con una heredabilidad estimada del 80-85%. 6 Se han identificado varios genes sospechosos de ser causas de la esquizofrenia. La mayoría de ellos están relacionados con el neurodesarrollo, la neuroplasticidad, la inmunología y la neuroendocrinología, 7 aunque la etiología exacta de la esquizofrenia sigue siendo poco comprendida debido a su complejidad. 8 El mejor modelo actual explica la esquizofrenia como un síndrome de excitotoxicidad: los niveles de GABA están disminuidos en los pacientes afectados. El GABA, al ser un neurotransmisor inhibitorio, funciona en un bucle de retroalimentación negativa, regulando los niveles de glutamato. El glutamato es un neurotransmisor excitador que provoca hiperactividad, concretamente del sistema dopaminérgico. Por lo tanto, las neuronas de los cerebros afectados por la esquizofrenia son estimuladas crónicamente y esto provoca su eventual muerte. 9

La esquizofrenia se presenta como un síndrome que incluye lo siguiente:

- Síntomas positivos: síntomas que no están presentes normalmente en las personas. Incluyen delirios, alucinaciones de contenido variable, pensamientos desorganizados, agitación.
- Síntomas negativos: aquellos que normalmente están presentes, pero que se pierden en las personas afectadas por la esquizofrenia. La anhedonia, el retraimiento social, el aplanamiento afectivo, el retraimiento emocional, la disminución de la relación, la

dificultad para el pensamiento abstracto, la falta de espontaneidad y fluidez del habla, son algunos de ellos.

- Síntomas cognitivos: disfunciones cognitivas variables.
- Síntomas afectivos.

Tras un tratamiento exhaustivo, el pronóstico de la esquizofrenia es variable: algunos pacientes experimentan una remisión completa de los síntomas, mientras que otros pueden requerir cuidados constantes crónicos. 10

Aunque el tratamiento de la esquizofrenia requiere tanto intervenciones psicosociales en el sistema de atención como psicoeducación en un modelo de apoyo en equipo, los antipsicóticos siguen siendo su piedra angular. 11

La elección de la medicación antipsicótica adecuada debe realizarse en función de la respuesta al tratamiento anterior, la preferencia individual, la historia clínica y las vulnerabilidades individuales del paciente, ya que ambas clases de antipsicóticos tienen características y efectos adversos diferentes debido a su diferente estructura molecular y a sus objetivos extra dopaminérgicos, aunque ambos actúen mediante la reducción del tono dopaminérgico.12

Actualmente existe una gran variedad de antipsicóticos que se clasifican en típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación. Una de las principales diferencias es que los atípicos están menos unidos al receptor D2, y el antagonismo del receptor D2 no es el único mecanismo terapéutico. 13, 14, 15

Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAIAP) o antipsicóticos de depósito están disponibles como presentación farmacológica para las clases típicas y atípicas. Una de sus principales características es su posología, que es en intervalos de 4 a 12 semanas. XII Esta presentación se desarrolló con la idea de mejorar la escasa adherencia que los pacientes con esquizofrenia tenían con su medicación debido a los efectos adversos de los mismos, así como para mejorar el tiempo de recaída de la enfermedad. 16

Los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos incluyen distonía, bradicinesia, temblor, acatisia, coreoatetosis, anhedonia, sedación, aumento de peso, desregulación de la temperatura, poiquilatermia, hiperprolactinemia (con la consiguiente galactorrea y amenorrea en las mujeres y ginecomastia en los hombres), disminución de la función sexual, hipotensión postural, susceptibilidad a las quemaduras solares, prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmia potencialmente mortal. 17

Por otro lado, los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos incluyen aumento de peso de moderado a grave, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, sedación, trastorno moderado

del movimiento, hipotensión, hiperprolactinemia, convulsiones, salivación nocturna, agranulocitosis, miocarditis y opacidades del cristalino.¹⁸

Un concepto relevante en el tratamiento de la esquizofrenia es el cumplimiento o la adherencia al tratamiento. Chakrabarti¹⁹ define una definición común de cumplimiento como la medida en que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones del prescriptor. Sin embargo, esto no tiene en cuenta la actitud o la percepción del paciente hacia el tratamiento, lo que implica una relación unilateral en la que el médico da instrucciones y el paciente simplemente las sigue. Un enfoque más moderno es el de la adherencia, en el que el paciente cumple de buen grado las instrucciones del clínico porque entiende el tratamiento y puede discutirlo, para personalizarlo a sus necesidades individuales.
20

El tratamiento de mantenimiento con medicación antipsicótica es importante para los pacientes con esquizofrenia. La adherencia al tratamiento antipsicótico suele ser escasa; entre el 41 y el 61% de los pacientes no toman la medicación según lo prescrito. La falta de adherencia puede tener graves consecuencias, como un mal control de los síntomas y un mayor riesgo de recaída. 21

El manejo eficaz de la esquizofrenia requiere un tratamiento continuo a largo plazo para mantener los síntomas bajo control y prevenir las recaídas. 22 A pesar de la importancia crítica de la medicación, la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos prescritos ha sido reconocida como un problema en todo el mundo y puede ser el aspecto más difícil de tratar a los pacientes con esquizofrenia. 23

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

Al ser un trastorno crónicamente discapacitante, la esquizofrenia es un problema de salud pública. Entre el 80 y el 90% de los pacientes están desempleados y su esperanza de vida se reduce entre 10 y 20 años. Los pacientes con esta enfermedad mental tienen graves dificultades en varios aspectos de la vida cotidiana.

Es común que los pacientes con este diagnóstico no consideren la importancia de la medicación para su enfermedad, debido a su falta de conocimiento. 25

En la esquizofrenia, la falta de adherencia a la medicación prescrita es una de las principales causas de recaída, reingreso y aumento de los costes sanitarios. 26

Dado que, a diferencia de los antipsicóticos típicos, no se asocian a síntomas extrapiramidales como efectos adversos, se suele creer que los antipsicóticos atípicos son más seguros y eficaces, por lo que los primeros se administran preferentemente sobre los segundos. Sin embargo, a fecha de 2015, todavía no existe un tratamiento farmacológico de primera línea para la esquizofrenia debido a la heterogeneidad en la respuesta del paciente al tratamiento. Las predicciones clínicas sobre su resultado siguen siendo limitadas. 27

Los elevados costes de los medicamentos atípicos provocaron un debate permanente sobre sus beneficios en comparación con los compuestos típicos. 28

El ensayo sobre la esquizofrenia CATIE demostró que cuando se utilizaba un fármaco antiguo (la perfenazina) a dosis moderadas, varios de los nuevos no eran superiores en seguridad o eficacia. 29

Teniendo en cuenta que al menos el 50% de la población mundial no puede acceder a los servicios sanitarios esenciales y que 800 millones de personas emplean el 10% de sus ingresos familiares en gastos de salud, y dada la gravedad de la esquizofrenia, con un riesgo relativo de suicidio entre los afectados que se multiplica por 12, con un riesgo a lo largo de la vida de aproximadamente el 6,5%,³¹ es necesaria una evaluación precisa de todas las pruebas disponibles de los perfiles de seguridad y eficacia de los ALAI típicos y atípicos para que los clínicos puedan elegir con certeza el fármaco más adecuado, mejorando la adherencia de sus pacientes al tratamiento farmacológico y, posteriormente, la morbilidad y la mortalidad

CAPÍTULO III

PROBLEMA DE ESTUDIO

1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis en red es comparar todos los antipsicóticos de depósito en términos de eficacia y seguridad en adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Ninguno

P: Pacientes de 18 años o más con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo como diagnóstico principal, definido por cualquier criterio diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico, confirmado por la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID), Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10), o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición revisada, o 5ª edición (DSM-IV, -TR, -5), independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, con un mínimo > 12 semanas de tratamiento.

I: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han estudiado la farmacoterapia con antipsicóticos inyectables atípicos de acción prolongada como tratamiento de la esquizofrenia y cuya eficacia se ha medido a través de la clinimetría, la calidad de vida, la adherencia al tratamiento, menos hospitalización, recaída, abandono del tratamiento, mortalidad, reingreso, recaída definida por criterios clínicos, riesgo de suicidio, comportamiento agresivo, falta de eficacia, y seguridad por interrupción debido a efectos adversos, todas las causas, otras causas y embarazo, proporción de pacientes con efectos adversos emergentes (síntomas extrapiramidales, cardiovasculares, sexuales), aumento de peso e índice de masa corporal, así como estudios de laboratorio, somatometría, electrocardiograma, o como eventos adversos emergentes del tratamiento informados.

C: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han estudiado la farmacoterapia con antipsicóticos inyectables típicos de acción prolongada o placebo como tratamiento de la esquizofrenia y cuya eficacia se ha medido a través de la clinimetría, la calidad de vida, la adherencia al tratamiento, la menor hospitalización, la recaída, el abandono del tratamiento

, La mortalidad, el reingreso, la recaída definida por criterios clínicos, riesgo de suicidio, comportamiento agresivo, falta de eficacia, y seguridad a través de la interrupción por efectos adversos, todas las causas, otras causas y embarazo, Proporción de pacientes con efectos adversos emergentes (síntomas extrapiramidales, cardiovasculares, sexuales), Aumento de peso e Índice de masa corporal, así como estudios de laboratorio, somatometría, electrocardiograma, o como eventos adversos emergentes del tratamiento reportados.

O: El resultado primario de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos típicos y atípicos inyectables.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una revisión sistemática y un metanálisis en red de la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos frente a los típicos de depósito o el placebo en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de al menos 18 años de edad. Se incluirán ensayos clínicos aleatorios que comparen un fármaco activo con otro o con placebo en el tratamiento de la esquizofrenia. Evaluar la eficacia a través de la clinimetría, como la PANSS, la BPRS, la CGI, la calidad de vida a través de escalas, la evaluación global del funcionamiento (GAF) Short Form Health Survey, la escala de funcionamiento social, la escala de satisfacción con la vida, la escala QoL de la organización mundial de la salud. La eficacia también se medirá mediante la recaída, la adherencia al tratamiento, el abandono del mismo y las hospitalizaciones. La seguridad se evaluará mediante clinimetría y eventos adversos metabólicos, neurológicos, cardiovasculares u otros, y se incluirá la interrupción de la medicación por cualquier causa.

POBLACIÓN DE SUJETOS

La población que se incluirá en los estudios son pacientes de 18 años o más, con un diagnóstico principal de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, definido por cualquier criterio diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico, confirmado por la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID), Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10), o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición revisada, o 5ª edición (DSM-IV, -TR, -5), independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, con un mínimo de > 12 semanas de tratamiento.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

Ensayos clínicos aleatorios

Pacientes de 18 años o más con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo como diagnóstico principal, definido por cualquier criterio diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico, confirmado por la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID), Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10), o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición revisada, o 5ª edición (DSM-IV, -TR, -5), independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, con un mínimo >12 semanas de tratamiento.

Ensayos que evalúan la eficacia a través de la clinimetría, como las escalas PANSS, BPRS o CGI, la calidad de vida a través de escalas, la Encuesta de Salud de Forma Corta de Evaluación Global (GAF), la escala de funcionamiento social, la escala de satisfacción con la vida, la escala QoL de la organización mundial de la salud, la recaída, la adherencia al tratamiento, el abandono del tratamiento y las hospitalizaciones.

Ensayos que, a través de la clinimetría, evalúan la seguridad como eventos adversos en los siguientes aspectos:

- Alteraciones metabólicas, definidas por: cualquier alteración metabólica con respecto a los niveles basales de glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (incluidos los niveles de colesterol total, HDL-, LDL-, VLDL- y triglicéridos), CPK, prolactina, así como los cambios de peso e IMC tras la administración de los LAIA.
- Alteraciones neurológicas, definidas por: cualquier alteración neurológica que aparezca después de la administración de los LAIA, medida por las escalas AIMS, BARS, Simpson-Angus o ESRS.
- Alteraciones cardiovasculares, definidas por: cualquier alteración cardiovascular que aparezca después de la administración de los LAIA, medida por un electrocardiograma, así como alteraciones de la presión arterial.
- Interrupción de la medicación por cualquier causa.
- Otros eventos adversos emergentes del tratamiento reportados.
- Ensayos que evalúan al menos un antipsicótico de depósito típico o atípico cuyos comparadores son cualquier otro antipsicótico de depósito o placebo.
- Mínimo > 12 semanas de tratamiento o seguimiento con antipsicóticos típicos o atípicos de depósito.
- Dosis de antipsicóticos de depósito típicos o atípicos aprobados por la FDA y/o la EMA y/o dosis estandarizadas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cualquier otro tipo de psicosis o trastorno psiquiátrico distinto de la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo que pueda ocultar el diagnóstico primario.

Se excluirán los estudios en los que todos los participantes tengan un diagnóstico de esquizofrenia resistente

Población < 18 años.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección.

Este meta-análisis en red se adhiere a las directrices de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA) (la lista de verificación PRISMA se encuentra en el material suplementario). Este protocolo se registró en PROSPERO con el número CRD42019128700. Un bibliotecario experimentado (EG), con la aportación del

investigador principal, diseñó y dirigió la estrategia de búsqueda en MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus, desde el inicio de cada base de datos hasta el 17 de junio de 2020, con una actualización desde junio de 2020 hasta el 14 de septiembre de 2021. Las referencias de los estudios y revisiones elegibles también se examinaron para determinar su elegibilidad

Tres pares de investigadores (ESU, AFG, FCM, PLCM, RM y PJGM) seleccionaron los estudios de forma independiente, revisaron los informes principales y los materiales suplementarios, extrajeron la información relevante de los ensayos incluidos y evaluaron el riesgo de sesgo. Antes de cada fase de cribado, se llevaron a cabo pruebas piloto hasta obtener una adecuada fiabilidad entre los evaluadores, considerada como un kappa de Fleiss $>0,7018$. Cualquier discrepancia se resolvió por consenso y arbitraje de un panel de investigadores dentro del equipo de revisión (FCN y PLCM).

Resultados de interés y extracción de datos

Se creó un formulario de extracción basado en la web que fue evaluado por todos los revisores antes de la extracción de datos. Se extrajo la información general de los estudios incluidos (autor, año, país, financiación y diseño). El resultado primario de eficacia fue los síntomas medidos por los cambios en la puntuación total de la PANSS. Se decidió utilizar la puntuación de la PANSS debido a su naturaleza operativa para definir la gravedad de los síntomas^{19,20}. Como resultados de eficacia secundarios, se incluyeron los cambios en las subescalas positiva y negativa de la PANSS.

Análisis de datos

La eficacia comparativa se evaluó mediante la metodología de meta-análisis en red de la combinación de comparaciones directas e indirectas para los efectos del tratamiento de los LAIA en un modelo jerárquico frecuentista utilizando el paquete rjags. Los tamaños del efecto fueron las diferencias de medias estandarizadas (DME) para los resultados continuos relacionados con la eficacia y los cocientes de riesgos.

Riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios según el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones²¹. Dos revisores (RM, SM), trabajando de forma independiente y por duplicado, evaluaron el riesgo de sesgo de los ECA individuales utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2.0 (RoB2.0). Esta herramienta evalúa seis dominios, incluyendo el sesgo derivado del proceso de aleatorización, las desviaciones de la intervención prevista, los datos de resultados que faltan, la medición errónea de los resultados y la selección de los resultados informados. Según los criterios de la herramienta, el riesgo global de sesgo se clasificó como bajo, moderado (etiquetado como "con algunas

preocupaciones" por la herramienta) o alto.²² Cualquier desacuerdo entre los revisores se resolvió por consenso o por la intervención de un tercer revisor.

Evaluación GRADE

Utilizando el sistema de valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; GRADE) se evaluó y categorizó la certeza de la evidencia para los resultados con mayor impacto clínico; PANSS, síntomas positivos, síntomas negativos²². La categorización de la certeza de las estimaciones del efecto del tratamiento a partir del meta-análisis en red requirió la estimación del nivel de evidencia para las comparaciones directas e indirectas, y las mejores estimaciones de la evidencia directa e indirecta, y del meta-análisis en red (directo e indirecto combinados)²³. La calidad de la evidencia clasificó la certeza de la evidencia del meta-análisis como alta, moderada, baja o muy baja, como se presenta en la Tabla 1.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

La búsqueda identificó 6.525 citas, incluidos 5.658 informes únicos, y se recuperaron 215 artículos de texto completo tras la exclusión de 5.443 informes en función de sus títulos y resúmenes. Estos 215 artículos de texto completo se seleccionaron para incluir 17 estudios con 7139 participantes. La actualización de la base de datos se realizó desde junio de 2020 hasta el 14 de septiembre de 2021, identificando 184 citas; sólo se seleccionaron 26 artículos a texto completo; sin embargo, no se incluyeron artículos determinados por los criterios de inclusión. Los 17 estudios incluyeron grupos tratados con la siguiente medicación: 7 Risperidona, 11 Paliperidona, 2 Aripiprazol, 1 Haloperidol y 1 Zuclopentixol y 10 grupos de Placebo.

Diagrama de red

Los gráficos de red se muestran en la Figura 1. En los gráficos de la red, los nodos y las aristas se ponderan según el tratamiento de los LAIA y sus comparaciones o el placebo. En general, la red estaba bien conectada. Las comparaciones examinadas utilizan la puntuación de la PANSS y las subescalas de síntomas positivos y negativos de la PANSS como referencia para el resultado primario de eficacia y los resultados secundarios, ya que se pueden apreciar los resultados entre los diferentes tratamientos de los LAIA y el placebo. Las comparaciones más examinadas en la puntuación de la PANSS fueron entre paliperidona frente a risperidona, así como entre paliperidona y placebo. Además, las comparaciones directas entre zuclopentixol o haloperidol fueron menores que las de otros tratamientos.

Eficacia

15 de 17 estudios informaron resultados utilizables para la puntuación de la PANSS (cinco antipsicóticos comparados). Los dos estudios restantes se excluyeron de todos los análisis posteriores debido a la inconsistencia con el resto de los tratamientos de la LAIA o los estudios de placebo. Las DME de los cuatro (80%) antipsicóticos que redujeron significativamente la puntuación de la PANSS en comparación con el placebo oscilaron entre -0,72 (95% CrI -0,99 a -0,46) para el haloperidol y -0,45 (-0,54 a -0,37) para la paliperidona, como se presenta en la Figura 2. En orden jerárquico, el haloperidol, el aripiprazol, la risperidona y la paliperidona redujeron la puntuación de la PANSS significativamente más que otros fármacos. El resto de los resultados de las comparaciones directas e indirectas se presentan en la Figura 3.

Ocho de los 11 estudios informaron de resultados utilizables para los síntomas negativos (cuatro antipsicóticos comparados). Las DME de tres (75%) antipsicóticos que redujeron significativamente los síntomas negativos en comparación con el placebo oscilaron entre -

0,40 (95% CrI -0,53 a -0,26) para el aripiprazol y -0,32 (-0,44 a -0,19) para la risperidona, como se presenta en la Figura 2. En orden jerárquico, el aripiprazol, la paliperidona y la risperidona redujeron significativamente los síntomas negativos que muchos otros fármacos. El resto de los resultados de las comparaciones directas e indirectas se presentan en la Figura 3.

Ocho de los 11 estudios presentaron resultados utilizables para la reducción de los síntomas positivos (Cuatro antipsicóticos comparados). Las DME de los tres (100%) fármacos que redujeron significativamente los síntomas positivos en comparación con el placebo oscilaron entre -0,50 (95% CrI -0,63 a -0,37) para el aripiprazol y -0,19 (-0,57 a 0,20) para el zuclopentixol se presenta en la Figura 2. En orden jerárquico, el aripiprazol, la paliperidona y la risperidona redujeron significativamente los síntomas positivos que muchos otros fármacos. El resto de los resultados de las comparaciones directas e indirectas se presentan en la Figura 3.

En cuanto al resultado primario, el antipsicótico típico haloperidol ocupa la primera posición en la reducción de la puntuación de la PANSS, considerado uno de los parámetros más esenciales y completos para evaluar la eficacia; en referencia a los resultados secundarios, el aripiprazol tuvo las reducciones más significativas de los síntomas positivos y negativos y es el segundo clasificado, después del haloperidol en la reducción de la puntuación de la PANSS, los resultados muestran un antipsicótico típico y otro atípico, tomando la delantera en el resultado evaluado de la eficacia. Estos resultados se consideran debido a la consistencia interna de la red de meta-análisis de estos resultados podría ser evaluado, y estadísticamente, se encontraron diferencias.

Seguridad

TEAE.

La estimación del tamaño del efecto para los TEAE dio como resultado un alto grado de heterogeneidad estadística ($I^2=63,7\%$). heterogeneidad ($I^2=63,7\%$), por lo que se utilizaron las estimaciones del modelo de efectos aleatorios para construir la red. Se disponía de trece comparaciones para el modelo de red, el gráfico resultante (Figura 2A) tenía comparaciones directas entre todas las intervenciones excepto la de aripiprazol-LAI (AriLAI) y RisLAI. La clasificación de los tratamientos mostró que AriLAI tenía el mejor perfil estimado entre los tratamientos, en comparación con el placebo (OR 1,01 IC del 95%: 0,71-1,41), sin embargo, ninguna de las estimaciones fue estadísticamente significativa (Figura 3A). El modelo primario de red de efectos fijos tuvo un grado significativo de inconsistencia ($Q=10,2$; $p=0,006$), cuando se consideró un modelo de efectos aleatorios la inconsistencia fue no significativa ($Q=2,9$; $p=0,23$). No se detectaron diferencias significativas entre las estimaciones directas e indirectas a través del método netsplit (las figuras Netsplit se encuentran en el material suplementario 3.0). La exclusión de los estudios que incluían sujetos con SZA no tuvo ningún efecto sobre la heterogeneidad para la estimación del tamaño del efecto ($I^2=64,4\%$), la

inconsistencia del modelo de red ($Q=11,9$; $p=0,003$), o la clasificación del tratamiento. La exclusión de los estudios que combinan el uso de PAOs y LAIs dio como resultado un modelo de red de efectos fijos con un grado de inconsistencia no significativo ($Q=1,8$; $p=0,18$), pero sin cambios significativos en la clasificación de los tratamientos.

STEAE.

La estimación del tamaño del efecto para los STEAE dio como resultado un alto grado de heterogeneidad estadística ($I^2=60,4\%$), por lo que se utilizaron las estimaciones del modelo de efectos aleatorios para construir la red. Se dispuso de dieciséis comparaciones para el modelo de red, el gráfico resultante (Figura 2B) no tenía comparaciones directas para AriLAI vs RisLAI y haloperidol-LAI (HDLAI) vs placebo. La clasificación de los tratamientos mostró que RisLAI tiene el mejor perfil entre los tratamientos, cuando se compara con placebo (OR 0,45 IC del 95%: 0,33-0,62), sólo AriLAI mostró un efecto protector no significativo contra los EASEST (Figura 3B). El modelo primario de efectos fijos mostró un grado de inconsistencia no significativo ($Q=2,27$; $p=0,32$) y se utilizó para el informe sobre los TEAE. No se detectaron diferencias significativas entre las estimaciones directas e indirectas mediante el método netsplit (material suplementario 3.0). La exclusión de los estudios que incluían sujetos con Trastorno Esquizoafectivo no tuvo ningún efecto sobre la heterogeneidad para la estimación del tamaño del efecto ($I^2=62,3\%$), la inconsistencia del modelo de red ($Q=2,27$; $p=0,32$), o la clasificación del tratamiento. Sin embargo, la exclusión de los estudios que combinaban el uso de PAOs y de IALs redujo la heterogeneidad de la estimación del tamaño del efecto ($I^2=29,3\%$), no tuvo un efecto significativo sobre la inconsistencia del modelo de red, pero sí sobre la clasificación de los tratamientos, mostrando la IALD el mejor perfil entre los tratamientos (OR 0,44; IC del 95%: 0,25-0,77).

Muertes

La mayoría de los estudios informaron de pocas muertes, con sólo un estudio que informó de más de dos muertes y cinco estudios sin eventos informados en ninguno de los brazos de tratamiento. La estimación del tamaño del efecto dio lugar a un bajo grado de heterogeneidad estadística ($I^2=0\%$), por lo que se utilizaron las estimaciones del modelo de efectos fijos para construir la red. Había once comparaciones disponibles para el modelo de red, el gráfico resultante (Figura 2C) no tenía comparaciones directas para HDLAI frente a placebo, HDLAI frente a RisLAI, HDLAI frente a AriLAI y AriLAI frente a RisLAI. La clasificación de los tratamientos mostró que RisLAI tenía el mejor perfil de mortalidad entre los tratamientos, en comparación con el placebo, sin embargo, ninguna de las estimaciones de la red alcanzó significación estadística (Figura 3C). El modelo primario de efectos fijos mostró un grado de inconsistencia no significativo ($Q=0,85$; $p=0,65$) y se utilizó para el informe sobre la mortalidad. No se detectaron diferencias significativas entre las estimaciones directas e indirectas mediante el método netsplit (material suplementario 3.0). La exclusión de los

estudios que incluían sujetos con SZA no tuvo ningún efecto sobre la heterogeneidad del tamaño del efecto ($I^2=0\%$), la inconsistencia del modelo de red ($Q=0,71$; $p=0,70$), o la clasificación del tratamiento. Del mismo modo, la exclusión de los estudios que combinaban el uso de PAOs y LAIs no tuvo efecto sobre la heterogeneidad del tamaño del efecto ($I^2=0\%$), la inconsistencia ($Q=0,08$; $p=0,78$), o la clasificación del tratamiento.

Discontinuación por todas las causas.

La estimación del tamaño del efecto para las interrupciones del tratamiento por todas las causas dio lugar a un alto grado de heterogeneidad estadística ($I^2=82,1\%$), por lo que se utilizaron las estimaciones del modelo de efectos aleatorios para construir la red. Se disponía de diecisiete comparaciones para el modelo de red, el gráfico resultante (Figura 2D) no tenía comparaciones directas para HDLAI frente a placebo, HDLAI frente a RisLAI, HDLAI frente a AriLAI y AriLAI frente a RisLAI. La clasificación de los tratamientos mostró que AriLAI tenía la mejor tasa de continuación del tratamiento entre los tratamientos incluidos, en comparación con el placebo (OR 0,42, IC del 95%: 0,35-0,52). Todos los tratamientos mostraron un efecto protector significativo contra la interrupción por todas las causas, excepto AriLAI (figura 3D). El modelo primario de efectos fijos mostró un grado de inconsistencia no significativo ($Q=0,58$; $p=0,75$) y se utilizó para el informe sobre la interrupción por todas las causas. No se detectaron diferencias entre las estimaciones directas e indirectas mediante el método netsplit (material suplementario 3.0). La exclusión de los estudios que incluían sujetos con SZA no tuvo ningún efecto sobre la heterogeneidad para la estimación del tamaño del efecto ($I^2=83,8\%$), la inconsistencia del modelo de red ($Q=0,88$; $p=0,64$), o la clasificación del tratamiento. La exclusión de los estudios que combinaban el uso de PAOs y de IALs disminuyó la heterogeneidad para la estimación del tamaño del efecto ($I^2=53,5\%$) y la inconsistencia del modelo de red ($Q=0,07$; $p=0,79$), sin embargo, no se encontraron cambios relevantes en el ranking de tratamientos.

Discontinuación debido a eventos adversos.

La estimación del tamaño del efecto para la interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos dio lugar a un alto grado de heterogeneidad estadística ($I^2=58,7\%$), por lo que se utilizaron las estimaciones del modelo de efectos aleatorios para construir la red. Hubo diecisiete comparaciones disponibles para el modelo de red, el gráfico resultante (Figura 2E) no tenía comparaciones directas para HDLAI frente a placebo, HDLAI frente a RisLAI, HDLAI frente a AriLAI y AriLAI frente a RisLAI. La clasificación del tratamiento mostró que AriLAI tenía la tasa más baja de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos (OR 0,41 IC del 95%: 0,29-0,57). Sólo la estimación de la red para AriLAI alcanzó significación estadística (Figura 3E). El modelo primario de efectos fijos mostró un grado de inconsistencia no significativo ($Q=2,08$; $p=0,54$) y se utilizó para el informe sobre la interrupción debida a acontecimientos adversos. No se detectaron diferencias significativas

entre las estimaciones directas e indirectas mediante el método netsplit (material suplementario 3.0). La exclusión de los estudios que incluían pacientes con SZA no tuvo ningún efecto sobre la heterogeneidad para la estimación del tamaño del efecto ($I^2=53,7\%$), la inconsistencia del modelo de red ($Q=1,86$; $p=0,40$), o la clasificación del tratamiento. La exclusión de los estudios que combinan el uso de PAOs y LAIs tampoco tuvo efecto sobre la heterogeneidad del tamaño del efecto ($I^2=53,6\%$), la inconsistencia ($Q=1,45$; $p=0,23$), o la clasificación del tratamiento.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Excepto el zuclopentixol, todos los ALAI fueron más eficaces en la reducción de las puntuaciones generales de la PANSS que el placebo, con una DMS que osciló entre -0,72 para el decanoato de haloperidol y -0,45 para el palmitato de paliperidona. Sin embargo, estos resultados también sugieren que las diferencias entre los LAIA individuales no son significativas. En nuestro metanálisis anterior, los LAIA de primera y segunda generación tuvieron una eficacia similar en la psicopatología general, aunque sólo se incluyeron tres estudios. Los intervalos de confianza superpuestos en este NMA sugieren además que la mayoría de los LAIA son igualmente eficaces en la reducción de los síntomas generales, incluido el decanoato de haloperidol. Aunque la evaluación de la división de nodos no reveló inconsistencias, sólo un estudio incluyó el LAIA haloperidol puede limitar la generalización de estos hallazgos. Al igual que la dimensión de los síntomas generales, los datos disponibles para los síntomas positivos y negativos provienen principalmente de estudios que incluyen los LAIA más nuevos, como el palmitato de paliperidona, el aripiprazol, el lauroxilo y las microesferas de risperidona, y todos los LAIA comparten un efecto similar. Aunque esta afirmación puede ser cierta para la dimensión positiva, los ensayos clínicos incluidos en este NMA sólo evaluaron la dimensión negativa utilizando la subescala de síntomas negativos de la PANSS, que no distingue entre síntomas negativos primarios y secundarios 23. Con esta información, no es posible determinar si las mejoras en estos síntomas centrales con los LAIA están relacionadas con acciones directas sobre los déficits bioquímicos primarios en la esquizofrenia o como una mejora indirecta relacionada con otros mecanismos. En cuanto al LAIA de zuclopentixol, el trastorno por uso de sustancias comórbido en esa población altera la homogeneidad de la muestra en este NMA, lo que podría explicar las diferencias observadas con otros LAIA.

La interrupción por cualquier motivo se ha utilizado con frecuencia como medida de eficacia tanto en los meta-análisis como en los ensayos clínicos de antipsicóticos. En este NMA, los LAIA que superaron al placebo en cuanto a la interrupción por cualquier motivo fueron el aripiprazol lauroxil, las microesferas de risperidona, el palmitato de paliperidona y el decanoato de haloperidol. Otros LAIA más antiguos, como el decanoato de flupentixol, el decanoato de flufenazina y el palmitato de pipotiazina, no superaron al placebo. Excepto en el caso del decanoato de haloperidol, se observaron resultados similares en cuanto a la interrupción por eficacia inadecuada.

Los resultados obtenidos de los análisis anteriores sugieren que los LAIA más antiguos y menos costosos, como el decanoato de haloperidol, tienen un rendimiento similar en cuanto a la eficacia en comparación con los LAIA de segunda generación (aripiprazol, lauroxilo, palmitato de paliperidona, microesferas de risperidona). Sin embargo, la OR notificada para

una exacerbación psicótica sólo fue significativamente menor para aripiprazol lauroxilo (OR 0,2), risperidona microesferas (0,26) y palmitato de paliperidona (0,39). Mientras que las mejoras en las escalas de calificación administradas por el médico fueron el resultado primario más frecuente en los ECAs incluidos, las recaídas y las exacerbaciones son más comunes en la práctica clínica. Sin embargo, las discrepancias en los criterios utilizados entre los estudios dirigen constantemente la atención hacia las escalas de calificación. Esto puede explicar algunas diferencias entre los resultados arrojados por los cambios medios de la PANSS en comparación con algunos de los otros resultados.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

Las guías de práctica clínica recomiendan que la elección de los antipsicóticos se base en los perfiles de efectos secundarios individuales. Dadas las diferencias en la farmacocinética entre los antipsicóticos orales y de depósito, el tratamiento de los eventos adversos puede ser un reto y requiere una consideración más cuidadosa y una anticipación antes de la selección de un fármaco específico. En general, todos los LAIA tuvieron un rendimiento similar en cuanto a la PANSS en comparación con el placebo, lo que también se refleja en las tasas de interrupción similares debidas a eventos adversos entre todos los brazos de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown AS, Lau FS. A Review of the Epidemiology of Schizophrenia. *Handb Behav Neurosci*. 2016;23:17-30. doi:10.1016/B978-0-12-800981-9.00002-X
2. World Health Organization. Schizophrenia. Published October 4, 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detLAIA/schizophrenia>
3. Collins Pamela Y., Patel Vikram, Joestl Sarah S., et al. *Grand Challenges in Global Mental Health.*; 2011.
4. Alacam H, Karadag F, Sengul CB, et al. Relationship between Serum Bilirubin Levels and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(2):153-162. doi:10.9758/cpn.2017.15.2.153
5. Kim Y-K, Choi J, Park S-C. Molecular Sciences A Novel Bio-Psychosocial-Behavioral Treatment Model in Schizophrenia. Published online 2017. doi:10.3390/ijms18040734
6. Kumar Kar S, Tripathi A, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(1):7-17. doi:10.9758/cpn.2018.16.1.7
7. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-160. doi:10.1002/WPS.20128
8. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(6):0-0. doi:10.4088/JCP.15M10278
9. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. 2007;23(10):2305-2312. doi:10.1185/030079907X226050
10. Wander C. Economic Impact of Schizophrenia Direct and Indirect Costs Medicare and Commercially Insured Costs of Care Estimates Schizophrenia: Opportunities to Improve Outcomes and Reduce Economic Burden Through Managed Care. *Am J Manag Care*. 2020;26(3):S62-S68. doi:10.1016/j.schres.2006.09.027
11. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LMJ, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—A review of the past decade. *Eur Psychiatry*. 2012;27(1):9-18. doi:10.1016/J.EURPSY.2011.02.005
12. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-965. doi:10.4088/JCP.13R08440
13. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis

of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):83-92.
doi:10.1016/J.SCHRES.2010.11.020

14. 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

15. Gentile S. Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):216-230. doi:10.1111/PCN.12824

16. Saucedo Uribe E, Carranza Navarro F, Guerrero Medrano AF, et al. Preliminary efficacy and tolerability profiles of first versus second-generation Long-Acting Injectable Antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020;129:222-233. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2020.06.013

17. Falotico R, Quatto P. Fleiss' kappa statistic without paradoxes. *Qual Quant* 2014 492. 2014;49(2):463-470. doi:10.1007/S11135-014-0003-1

18. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(SUPPL. 438):7-14. doi:10.1111/J.1600-0447.2008.01308.X

19. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):460-466. doi:10.1192/BJP.BP.109.069328

20. Higgins Julian P. T., Thomas James, Chandler Jacqueline, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Second Edition. (Julian P. T. Higgins, James Thomas, eds.). Wiley Blackwell; 2019.

21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/BMJ.39489.470347.AD

22. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349. doi:10.1136/BMJ.G5630

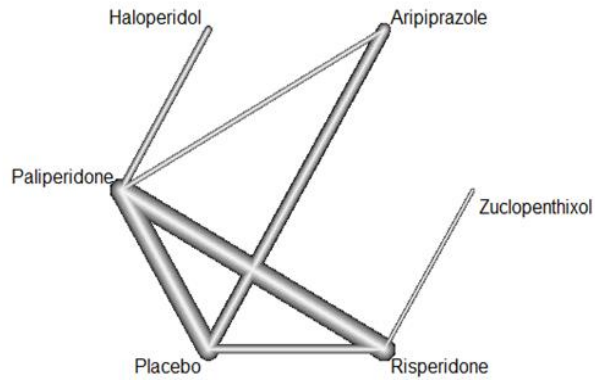
23. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):737-743. doi:10.1016/J.EURONEURO.2013.10.016

TABLAS

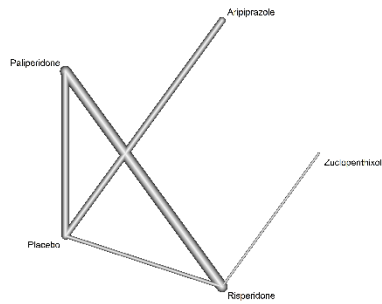
Figures Legends:

Figure 1.- Network Plots of Meta-analysis

A) PANSS



B) Negative symptoms score



C) Positive symptoms score

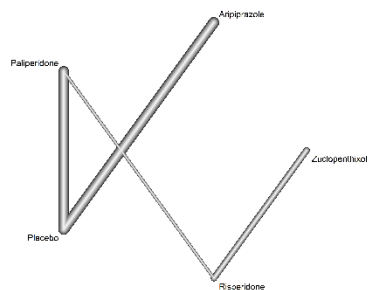
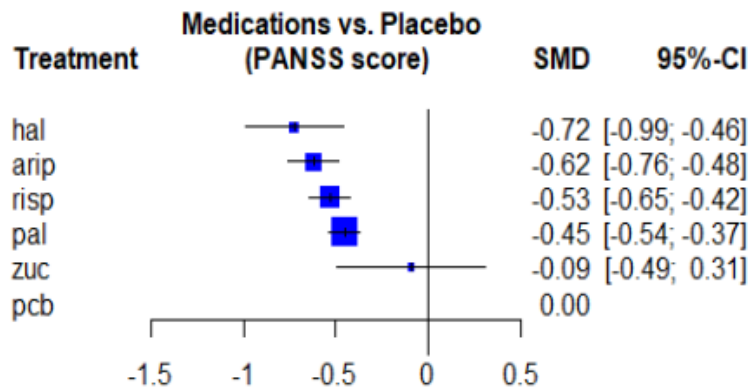
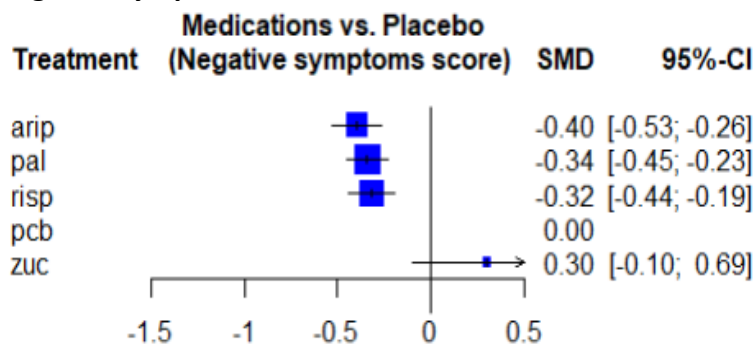


Figure 2.- Treatment rank of Network Meta-Analysis of All Trials

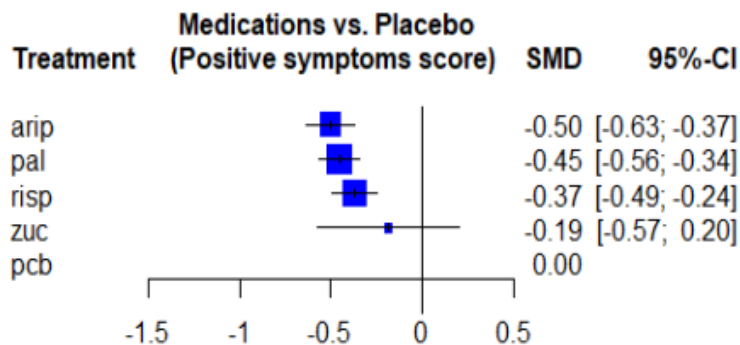
A) PANSS score



B) Negative symptoms score



C) Positive symptoms score



Placebo is the reference group for both the efficacy plots. SMD indicates standardized mean difference; OR overall risk; in Treatment list Arip indicates Aripiperidone, Hal, Haloperidone, Pal, paliperidone, Pcb, Placebo, Risp, Risperidone, Zuc, Zuperidone, Flph, Flupenthixol.

Figure 3.- Direct and Indirect comparisons of Network Meta-Analysis of All Trials

A) PANSS Score

		LAIAs examined		Effect sizes		Efficacy (RRs)	
arip	-	-0.16 (-0.46; 0.14)	-0.62 (-0.78; -0.47)	-	-	-	-
0.10 (-0.19; 0.40)	hal	-0.27 (-0.52; 0.02)	-	-	-	-	-
-0.17 (-0.32; -0.01)	-0.27 (-0.52; 0.02)	pal	-0.45 (-0.55; -0.36)	0.08 (-0.02; 0.18)	-	-	-
-0.62 (-0.76; -0.48)	-0.72 (-0.99; -0.46)	-0.45 (-0.54; -0.37)	pcb	0.53 (0.33; 0.73)	-	-	-
-0.09 (-0.26; 0.09)	-0.19 (-0.46; 0.07)	0.08 (-0.01; 0.17)	0.53 (0.42; 0.65)	risp	-0.44 (-0.83; -0.06)	-	-
-0.53 (-0.95; -0.11)	-0.63 (-1.10; -0.17)	-0.36 (-0.76; 0.03)	0.09 (-0.31; 0.49)	-0.44 (-0.83; -0.06)	zuc	-	-

B) Negative symptoms

arip	-	-0.40 (-0.53; -0.26)	-	-	-
-0.06 (-0.23; 0.12)	pal	-0.27 (-0.39; -0.15)	-0.05 (-0.14; 0.03)	-	-
-0.40 (-0.53; -0.26)	-0.34 (-0.45; -0.23)	pcb	0.56 (0.33; 0.79)	-	-
-0.08 (-0.26; 0.10)	-0.02 (-0.10; 0.06)	0.32 (0.19; 0.44)	risp	-0.62 (-0.99; -0.24)	-
-0.69 (-1.11; -0.28)	-0.64 (-1.02; -0.26)	-0.30 (-0.69; 0.10)	-0.62 (-0.99; -0.24)	zuc	-

C) Positive symptoms

arip	-	-0.55 (-0.88; -0.22)	-	-
-0.08 (-0.49; 0.32)	pal	-0.45 (-0.73; -0.18)	-0.11 (-0.36; 0.14)	-
-0.55 (-0.88; -0.22)	-0.47 (-0.71; -0.22)	pcb	0.41 (-0.07; 0.88)	-
-0.18 (-0.62; 0.26)	-0.10 (-0.33; 0.13)	0.37 (0.07; 0.66)	risp	-0.18 (-0.74; 0.38)
-0.37 (-1.08; 0.34)	-0.28 (-0.88; 0.32)	0.18 (-0.45; 0.81)	-0.18 (-0.74; 0.38)	zuc

The diagonal gives the different long-active injectable antipsychotics that were examined in the study; at the left of the diagonal, the data for the effect sizes are given as standardized mean difference (SMD) with 95% CIs and 95% prediction intervals, with every cell indicating the values for a specific contrast between the LAIAs. At the right of the diagonal, the values for Efficiency are given as relative risk (RR) with 95% CIs and 95% prediction intervals. Data in bold are statistically significant.

Table 1.- GRADE assessment for specific outcomes.

GRADE analyses

EFFICACY								
DIRECT	Aripipazole	Haloperidol	Paliperidone	Placebo	Risperidone	Zuclopenthixol
	MODERATE, intransitivity	..	LOW, risk of bias, intransitivity	..	LOW, risk of bias, intransitivity	MODERATE, imprecision
PANSS								
..	Direct evidence		Indirect evidence			Network meta-analysis		
..	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation, imprecision	OR (95% CrI)	Quality of evidence
Aripipazole vs Haloperidol	0.10 (-0.19; 0.40)	Low	intransitivity	0.10 (-0.19; 0.40)	Moderate
Aripipazole vs Paliperidone	-0.17 (-0.32; -0.01)	Moderate	intransitivity	-0.17 (-0.32; -0.01)	Moderate
Aripipazole vs Placebo	-0.62 (-0.78; -0.47)	Moderate	Intransitivity	-0.62 (-0.76; -0.48)	Moderate	intransitivity	-0.62 (-0.76; -0.48)	Moderate
Aripipazole vs Risperidone	-0.09 (-0.26; 0.09)	Low	intransitivity	-0.09 (-0.26; 0.09)	Moderate
Aripipazole vs Zuclopenthixol	-0.53 (-0.95; -0.11)	Moderate	intransitivity	-0.53 (-0.95; -0.11)	Moderate
Haloperidol vs Paliperidone	-0.27 (-0.52; -0.02)	High	..	-0.27 (-0.52; -0.02)	High
Haloperidol vs Placebo	-0.72 (-0.99; -0.46)	High	..	-0.72 (-0.99; -0.46)	High
Haloperidol vs Risperidone	-0.19 (-0.46; 0.07)	Moderate	imprecision	-0.19 (-0.46; 0.07)	Moderate
Haloperidol vs Zuclopenthixol	-0.63 (-1.10; -0.17)	High	..	-0.63 (-1.10; -0.17)	High
Paliperidone vs Placebo	-0.45 (-0.55; -0.36)	Low	Intransitivity, risk of bias	-0.45 (-0.54; -0.37)	Low	intransitivity, risk of bias	-0.45 (-0.54; -0.37)	Low

Paliperidone vs Risperidone	0.08 (-0.01; 0.17)	Low	intransitivity, risk of bias	0.08 (-0.01; 0.17)	Low
Paliperidone vs Zuclopenthixol	-0.36 (-0.76; 0.03)	Low	intransitivity, risk of bias	-0.36 (-0.76; 0.03)	Low
Paliperidone vs Zuclopenthixol	-0.44 (-0.83; -0.06)	Low	intransitivity, risk of bias	-0.44 (-0.83; -0.06)	Low
Risperidone vs Placebo	0.53 (0.42; 0.65)	Low	Intransitivity, risk of bias	0.53 (0.42; 0.65)	High	..	0.53 (0.42; 0.65)	High
Zuclopenthixol vs Placebo	0.09 (-0.31; 0.49)	Moderate	Imprecision	0.09 (-0.31; 0.49)	Moderate	imprecision	0.09 (-0.31; 0.49)	Moderate

POSITIVE SYMPTOMS

DIRECT	Direct evidence			Indirect evidence			Network meta-analysis	
	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation	OR (95% CrI)	Quality of evidence
..
Aripipazole vs Paliperidone	-0.08 (-0.49; 0.32)	Moderate	Imprecision	-0.08 (-0.49; 0.32)	Moderate
Aripipazole vs Placebo	-0.55 (-0.88; -0.22)	Moderate	Intransitivity	-0.55 (-0.88; -0.22)	Moderate	Intransitivity	-0.55 (-0.88; -0.22)	Moderate
Aripipazole vs Risperidone	-0.18 (-0.62; 0.26)	Moderate	Imprecision	-0.18 (-0.62; 0.26)	Moderate
Aripipazole vs Zuclopenthixol	-0.37 (-1.08; 0.34)	Moderate	Imprecision	-0.37 (-1.08; 0.34)	Moderate
Paliperidone vs Placebo	-0.45 (-0.73; -0.18)	Low	Intransitivity, risk of bias	-0.47 (-0.71; -0.22)	Low	Intransitivity, risk of bias	-0.47 (-0.71; -0.22)	Low
Paliperidone vs Risperidone	-0.10 (-0.33; 0.13)	Moderate	Imprecision	-0.10 (-0.33; 0.13)	Moderate
Paliperidone vs Zuclopenthixol	..	Low	..	-0.28 (-0.88; 0.32)	Moderate	Imprecision	-0.28 (-0.88; 0.32)	Moderate
Risperidone vs Placebo	0.37 (0.07; 0.66)	..	Intransitivity, risk of bias	0.37 (0.07; 0.66)	Low	Intransitivity, risk of bias	0.37 (0.07; 0.66)	Low

Risperidone vs Zuclopenthixol	-0.18 (-0.74; 0.38)	Moderate	Imprecision	-0.18 (-0.74; 0.38)	Moderate
Zuclopenthixol vs Placebo	0.18 (-0.45; 0.81)	Moderate	Imprecision	0.18 (-0.45; 0.81)	Moderate	Imprecision	0.18 (-0.45; 0.81)	Moderate

NEGATIVE SYMPTOMS

DIRECT		Direct evidence			Indirect evidence			Network meta-analysis	
	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation	OR (95% CrI)	Quality of evidence	Limitation	OR (95% CrI)	Quality of evidence	
Aripipazole vs Placebo	
Aripipazole vs Risperidone	-0.06 (-0.23; 0.12)	Moderate	Imprecision	-0.06 (-0.23; 0.12)	Moderate	
Aripipazole vs Placebo	-0.40 (-0.53; -0.26)	Moderate	Intransitivity	-0.40 (-0.53; -0.26)	Moderate	Intransitivity	-0.40 (-0.53; -0.26)	Moderate	
Aripipazole vs Risperidone	-0.08 (-0.26; 0.10)	Moderate	Imprecision	-0.08 (-0.26; 0.10)	Moderate	
Aripipazole vs Zuclopenthixol	-0.69 (-1.11; -0.28)	Moderate	Imprecision	-0.69 (-1.11; -0.28)	Moderate	
Paliperidone vs Placebo	-0.27 (-0.39; -0.15)	Low	Intransitivity, risk of bias	-0.34 (-0.45; -0.23)	Low	Intransitivity, risk of bias	-0.34 (-0.45; -0.23)	Low	
Paliperidone vs Risperidone	-0.02 (-0.10; 0.06)	Moderate	Imprecision	-0.02 (-0.10; 0.06)	Moderate	
Paliperidone vs Zuclopenthixol	-0.64 (-1.02; -0.26)	High	..	-0.64 (-1.02; -0.26)	High	
Risperidone vs Placebo	0.32 (0.19; 0.44)	Low	Intransitivity, risk of bias	0.32 (0.19; 0.44)	Low	Intransitivity, risk of bias	0.32 (0.19; 0.44)	Low	
Risperidone vs Zuclopenthixol	-0.62 (-0.99; -0.24)	High	..	-0.62 (-0.99; -0.24)	High	
Zuclopenthixol vs Placebo	-0.30 (-0.69; 0.10)	Moderate	Imprecision	-0.30 (-0.69; 0.10)	Moderate	Imprecision	-0.30 (-0.69; 0.10)	Moderate	

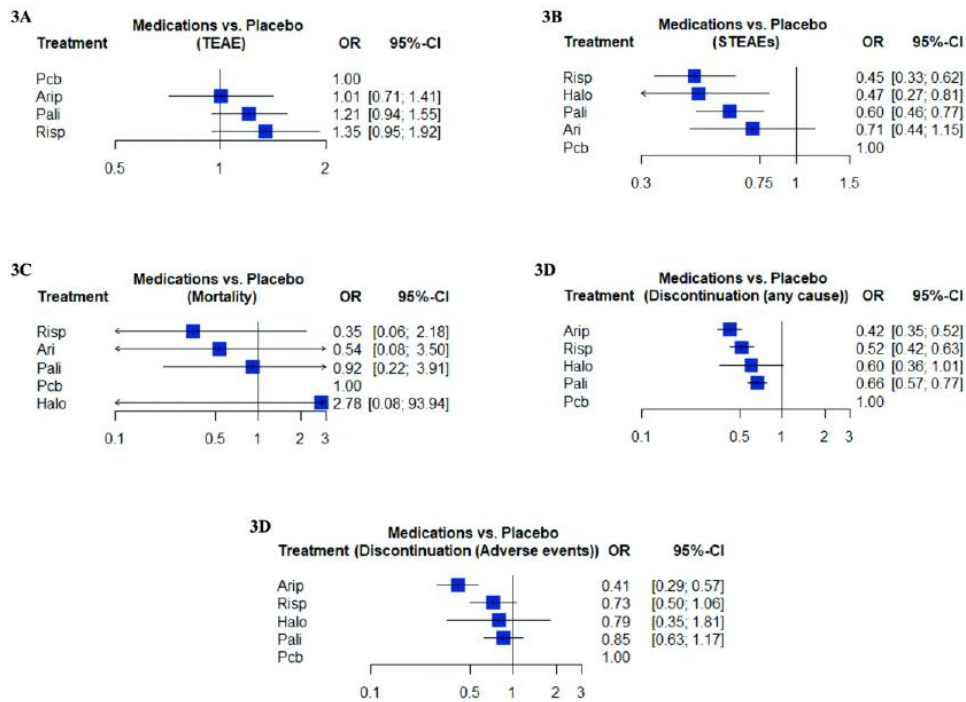


Figure 3. Treatment Ranks. Forest plots of relative treatment effects for each active treatment vs placebo. 3A. TEAEs. 3B. STEAEs. 3C. Deaths. 3D. All-cause discontinuation. 3E. Discontinuation due to adverse events. [Abbreviations: Arip: aripiprazole; Risp: risperidone; Halo: haloperidol; Pali: paliperidone; Pcb: placebo.]