

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**Eficacia de antipsicóticos para el tratamiento de pacientes hospitalizados
por agudización de esquizofrenia: revisión sistemática y metanálisis en
red**

Por

Dr. Mauricio Vidal Tijerina

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

Abril, 2024

Eficacia de antipsicóticos para el tratamiento de pacientes hospitalizados por agudización de esquizofrenia: revisión sistemática y metanálisis en red

Aprobación de la tesis:



Dr. Med Erasmo Saucedo Uribe
Director de Tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuellar Barboza
Coordinador de enseñanza



Dr. Med Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernandez Zambrano
Jefe del departamento de Psiquiatría



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

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su amor, guía y apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Gracias por inspirarme con su dedicación y vocación de servicio. Su ejemplo y sus enseñanzas han sido la base de mi formación personal y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	7
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACION.	11
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	13
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	19
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	23
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	27

Capítulo IX	
10.BIBLIOGRAFÍA	28
Capítulo X	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	30

INDICE DE FIGURAS

Figura		
Página		
1.Network Plots of Meta-analysis		
31		
2. Treatment ranking of Network trials.		31
3 Direct and Indirect comparisons of Network Meta-Analysis of All Trials		
32		
4 p-scores of the included treatments		32

CAPÍTULO I

Resumen

La esquizofrenia, un trastorno mental crónico y grave, impone una carga sustancial a individuos y la sociedad. Los medicamentos antipsicóticos son fundamentales para gestionar las exacerbaciones agudas, proporcionando alivio y favoreciendo la recuperación.

Esta revisión sistemática y metaanálisis buscan evaluar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos en pacientes hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia. El estudio sigue las pautas de PRISMA, y el protocolo está registrado en PROSPERO.

La búsqueda, que abarca bases de datos hasta enero de 2022, identifica ensayos controlados aleatorios que comparan antipsicóticos típicos y atípicos o placebo.

Los criterios de inclusión incluyen participantes de 18 años o más con diagnóstico de esquizofrenia, hospitalizados durante el estudio y evaluación de la eficacia de antipsicóticos mediante diversas escalas.

Los criterios de exclusión abarcan ensayos no aleatorios, esquizofrenia resistente al tratamiento y estudios que no miden eficacia o seguridad, pacientes que no se encontraban hospitalizados durante la enteridad de el estudio o pacientes menores de 18 años.

Tres pares de investigadores realizaron de manera independiente la selección de estudios, evaluación del riesgo y extracción de datos. Los resultados se centran en la eficacia, midiendo cambios en la puntuación total de PANSS.

La síntesis de datos implica análisis de red, agrupando efectos de tratamiento como diferencias medias estandarizadas. Se evalúa la inconsistencia y el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane.

La búsqueda inicial arroja 8525 citas, con 26 estudios (2978 participantes) que cumplen los criterios de inclusión.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia constituye un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por alteraciones en el comportamiento y en la manera en que el individuo percibe la realidad, incidiendo de manera significativa en los pensamientos y conducta del individuo.¹ Este trastorno mental de gravedad afecta a alrededor del 1% de la población global, presentando una baja incidencia promedio de 0.2 casos por cada 1000 personas al año. A pesar de esta tasa relativamente baja, la esquizofrenia exhibe una prevalencia considerable, impactando en más de 6 de cada 1000 adultos en todo el mundo debido a su naturaleza crónica.²

La aparición de los primeros síntomas de un paciente que desarrollara esquizofrenia suele tener lugar desde el final de la adolescencia hasta la mitad de la tercera década de vida. Algo importante de resaltar es que pareciera que la prevalencia es similar entre ambos sexos, se observa un pico de episodios psicóticos iniciales en hombres durante los primeros años de la segunda década de vida, a diferencia que en las mujeres el cual puede ocurrir en periodos más avanzados de la vida.³

En cuanto a la etiología de este padecimiento se han explorado muchas áreas, se ha visto que en el carácter hereditario oscila alrededor de más del 70%.⁴ Se han estudiado diversos marcadores genéticos, neurológicos, del desarrollo, sistema inmune y endocrino como posibles desencadenantes de la esquizofrenia. Sin embargo, la comprensión exacta de la etiología de la esquizofrenia aún se encuentra limitada debido a su complejidad.⁵

El entendimiento actual describe la esquizofrenia como un síndrome de mediado por diversos neurotransmisores, entre ellos GABA, glutamato y dopamina, donde los pacientes con esquizofrenia muestran niveles reducidos de GABA, el neurotransmisor inhibitor principal. Esta disminución desencadena un ciclo que afecta los niveles de glutamato, el neurotransmisor excitador principal, provocando hiperactividad, especialmente en el sistema de dopamina. Como resultado, las neuronas en los cerebros afectados se encuentran estimuladas crónicamente, eventualmente conduciendo a su deterioro.⁶

La esquizofrenia se presenta como un síndrome caracterizado por distintos aspectos, que incluyen:⁷

Síntomas positivos: Estos son signos que no suelen presentarse en individuos sin el trastorno, como ideas delirantes, alucinaciones en su mayoría auditivas aunque pueden tener presentaciones diversas, pensamientos desorganizados y cambios en la actividad psicomotora. Síntomas negativos: Se refieren a aspectos que serían esperados en individuos sanos pero que están ausentes en aquellos con esquizofrenia. Entre ellos se encuentran la disminución del placer en aspectos previamente placenteros, el aislamiento, afecto plano, disminución en la expresión emocional, la dificultad para la abstracción entre otros. Además de síntomas afectando cognición y estado de ánimo.

A pesar de que la intervención en casos de esquizofrenia implica aspectos sociales dentro del sistema de atención como la preparación de un paradigma de apoyo en conjunto, los antipsicóticos siguen siendo el pilar fundamental del tratamiento.^{8,9}

En la actualidad, existe una amplia variedad de antipsicóticos, clasificados como típicos o de primera generación, y atípicos o de segunda generación. Una diferencia clave radica en que los antipsicóticos atípicos presentan una menor

afinidad por el receptor D2, y el antagonismo de este receptor no constituye el único mecanismo terapéutico, a diferencia de los antipsicóticos típicos.^{10, 11}

Los antipsicóticos de primera generación están más relacionados con efectos adversos como efectos extrapiramidales y alteraciones en el movimiento como pero no limitados a: eventos dísticos, disminución en la velocidad del movimiento, temblor, acatisia, coreoatetosis, además de anhedonia, disfunción en el estado de alerta, aumento del índice de la masa corporal, aumento en los niveles de prolactina, disminución de la función sexual, prolongación del intervalo QT.

En cambio, los antipsicóticos de segunda generación de manera clásica han estado más relacionados a efectos adversos como pero no limitados a: un aumento de peso moderado a grave, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, disfunción en el estado de alerta, hiperprolactinemia, convulsiones, salivación nocturna, agranulocitosis, miocarditis.¹²

En cuanto a las dianas del tratamiento con antipsicóticos:¹³

Síntomas positivos y desorganización: Todos los antipsicóticos disponibles bloquean el receptor D1 y tienen una eficacia sólida para los síntomas positivos y la desorganización.

La respuesta durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento antipsicótico predice en gran medida la respuesta a largo plazo. Sin embargo, es posible que no se alcance el efecto máximo durante varios meses y las trayectorias de respuesta varían considerablemente entre los pacientes.¹⁴

La capacidad de respuesta a los antipsicóticos también varía en función de la etapa de la enfermedad, y los pacientes con un primer episodio responden más rápido y a un ritmo mayor que aquellos en etapas posteriores de la enfermedad.¹⁵

Síntomas negativos: el efecto neto de un antipsicótico sobre los síntomas negativos generalmente está determinado por el grado en que reduce los síntomas negativos asociados con los síntomas positivos y desencadena los síntomas negativos relacionados con los síntomas extrapiramidales¹⁶

Síntomas cognitivos. Aunque los antipsicóticos pueden mejorar la atención en pacientes con esquizofrenia, los hallazgos sobre sus efectos sobre otros deterioros cognitivos son inconsistentes y pueden incluir un empeoramiento. No se han encontrado diferencias consistentes entre los antipsicóticos en los efectos sobre la disfunción neurocognitiva.¹⁷

Prevención de recaídas. Los medicamentos antipsicóticos reducen sustancialmente la probabilidad de recaída en la esquizofrenia, sin diferencias consistentes entre los agentes. Dado que el incumplimiento de la medicación es común en la esquizofrenia, los antipsicóticos de depósito pueden tener una ventaja sobre el tratamiento oral para reducir las tasas de recaída.¹⁸

CAPÍTULO III

HIPOTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Se ha comentado mucho sobre la eficacia individual de cada fármaco para el manejo de los síntomas en el paciente esquizofrénico con múltiples estudios evaluando la eficacia y seguridad de distintos tipos de antipsicóticos.

La eficacia que tiene cualquier medida farmacológica en un paciente se puede ver afectada por múltiples variables, tener en cuenta la mayor cantidad de ellas puede aportar información valiosa para asegurar un tratamiento eficiente con el menor tiempo de hospitalización posible. Sin embargo, no existen datos exactos para establecer superioridad clínica ante eventos agudos en pacientes hospitalizados

Entre otras variables a considerar se pueden encontrar diferentes cualidades ya sean estas propias del paciente como pero no limitadas a su edad, su sexo, su etnia, y sus proporciones físicas; otras pueden ser no propias del paciente como el ambiente en el que está siendo tratado, siendo la experiencia del tratamiento en el ámbito hospitalario un cambio drástico en comparación del tratamiento ambulatorio, especialmente porque una gran cantidad de pacientes no están de acuerdo o no son capaces de decidir sobre su ingreso a una unidad de cuidados psiquiátricos durante el episodio agudo de su condición. ¹⁹

En relación a ello, en la mayoría de los ambientes hospitalarios la noción de seguridad y eficacia involucra un conjunto de conceptos que incluyen la capacidad de la unidad de asegurarle al paciente una buena calidad en la atención y la protección del mismo de eventualidades que se presenten en el internamiento. Sin embargo, hablando en específico de el internamiento de un paciente en una unidad de salud mental la discusión de seguridad en cuanto al paciente es limitada y es usualmente reemplazada por la noción del riesgo de

seguridad que el paciente representa y “crea” dentro del ambiente hospitalario incluyendo el riesgo de auto y heteroagresión.²⁰

De forma que gran parte de los estudios presentan un panorama distinto a los pacientes que participan en ensayos clínicos y corresponden a una clasificación de “paciente ideal” al ser parte de un proceso de consentimiento informado y de constante cooperación con el médico psiquiatra; se estima incluso que el 38 % de los pacientes con esquizofrenia no son elegibles para participar en ensayos clínicos controlados.²¹

Durante la búsqueda no se encontró una revisión sistemática o meta análisis comparando a eficacia y seguridad de la administración de antipsicóticos típicos o atípicos para el tratamiento de pacientes con cuadro agudo de esquizofrenia que estuvieran hospitalizados en una unidad psiquiátrica durante el estudio completo.

Existen por supuesto estudios que comparan la eficacia y seguridad de antipsicóticos contra placebo en pacientes con esquizofrenia que presentan una agudización de su padecimiento, sin embargo, estos estudios usualmente documentan la evolución durante el periodo fuera de un internamiento psiquiátrico o de manera mixta, no se encontró un estudio que valorara la eficacia y seguridad del tratamiento antipsicótico en el paciente hospitalizado estrictamente.

Aunque tanto antipsicóticos típicos como atípicos son utilizados en todo el mundo y de manera evidente son una parte fundamental en el tratamiento del paciente esquizofrénico aún existe gran campo de investigación para evaluar las mejores opciones de tratamiento tomando en cuenta todas las variables que conlleva cada paciente, tomarlas en cuenta podría significar una diferencia valorable en su tratamiento. Sin una guía clara para la utilización de estos medicamentos en sus diferentes ámbitos se deja a los médicos sin una pauta para su uso óptimo.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

El propósito fundamental de esta revisión sistemática y metanálisis en red consiste en comparar antipsicóticos enfocandonos en su eficacia en adultos con agudizacion de de esquizofrenia que se encuentren hospitalizados.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

No se han establecido objetivos secundarios.

P: La población objetivo incluye pacientes de 18 años o más con esquizofrenia como diagnóstico principal que se encuentren hospitalizados por la enteridad del estudio. Este diagnóstico puede ser confirmado por cualquier criterio diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico respaldado 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).

I: Los estudios incluidos son ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han investigado la farmacoterapia con antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de estos tratamientos se ha medido mediante variables como la clinimetría, abandono del tratamiento, mortalidad, recaída según criterios clínicos, riesgo de suicidio, comportamiento agresivo, falta de eficacia, y seguridad a través de la interrupción debido a efectos adversos. Esto incluye evaluaciones de todas las causas, otras causas y eventos adversos emergentes como síntomas extrapiramidales, cardiovasculares y sexuales, así como el aumento de peso e índice de masa corporal. Se incluyen también estudios de

laboratorio, somatometría y electrocardiograma, así como eventos adversos emergentes del tratamiento informados.

C: También se consideran ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han explorado la farmacoterapia con antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. Esto incluye evaluaciones de todas las causas, otras causas y eventos adversos emergentes como síntomas extrapiramidales, cardiovasculares y sexuales, así como el aumento de peso e índice de masa corporal. También se toman en cuenta estudios de laboratorio, somatometría y electrocardiograma, así como eventos adversos emergentes del tratamiento reportados.

O: El resultado primario de este estudio es evaluar la eficacia de los antipsicóticos en el contexto del paciente hospitalizado con esquizofrenia.

CAPÍTULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática y meta-análisis de datos en red para examinar la efectividad y seguridad de los antipsicóticos en comparación con el placebo en pacientes mayores de 18 años que están hospitalizados debido a una agudización de la esquizofrenia. Se incluirán ensayos clínicos aleatorios que comparen un medicamento con otro o con un placebo en el tratamiento de la esquizofrenia. La evaluación de la eficacia se llevará a cabo mediante clínicas como PANSS, BPRS, CGI.

La población objetivo incluye pacientes de 18 años o más con esquizofrenia como diagnóstico principal que se encuentren hospitalizados por la enteridad del estudio. Este diagnóstico puede ser confirmado por cualquier criterio diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico respaldado 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).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se busca la participación en ensayos clínicos aleatorios de individuos de 18 años o más, con un diagnóstico principal de esquizofrenia. La confirmación del diagnóstico debe realizarse mediante criterios diagnósticos reconocidos, como 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). No hay restricciones en cuanto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Los ensayos

deben medir la eficacia utilizando la clinimetría, a través de escalas como PANSS, BPRS o CGI. Se requiere que los ensayos incluyan al menos un antipsicótico, con comparadores que pueden ser cualquier otro antipsicótico o placebo, utilizando dosis aprobadas por la FDA y/o la EMA y/o dosis estandarizadas. Además, se estipula que los pacientes deben estar hospitalizados durante toda la duración del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se descartan cualquier otra forma de psicosis o trastorno psiquiátrico que no sea esquizofrenia, dado que podrían ocultar el diagnóstico principal. Los estudios en los cuales todos los participantes presenten un diagnóstico de esquizofrenia resistente serán igualmente eliminados. Además, no se contempla la inclusión en el estudio de individuos menores de 18 años o pacientes que no se encuentren hospitalizados durante la enteridad del estudio o en una modalidad mixta.

Búsqueda y Criterios de Selección:

Este análisis de metanálisis en red sigue las pautas delineadas en los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA). El protocolo correspondiente se encuentra registrado en PROSPERO con el número CRD42022286809. La estrategia de búsqueda se realizó en MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus. Se llevó a cabo desde el inicio de cada base de datos hasta el 17 de enero de 2022. Se realiza una actualización de la búsqueda en junio 5 del 2024. Se examinaron las referencias de los estudios y revisiones seleccionados para evaluar su idoneidad.

La selección de estudios fue realizada de manera independiente por tres pares de investigadores quienes revisaron los informes principales y los materiales suplementarios, extrajeron información relevante de los ensayos incluidos y evaluaron el riesgo de sesgo. Se llevaron a cabo pruebas piloto antes de cada fase de cribado para garantizar una fiabilidad adecuada entre los evaluadores,

con un kappa de Fleiss considerado satisfactorio si superaba 0.70. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso y arbitraje por un panel de investigadores dentro del equipo de revisión.

Resultados de interés y procedimiento de extracción de datos:

Se elaboró un formulario de extracción basado en la web, el cual fue revisado por todos los revisores antes de iniciar la extracción de datos. La información general de los estudios, que incluía detalles como autor, año, país, financiación y diseño, fue recuperada mediante este formulario. Se determinó que el resultado primario de eficacia se centraría en los síntomas, evaluados a través de cambios en la puntuación total de la PANSS. La elección de la puntuación de la PANSS se basó en su practicidad operativa para definir la gravedad de los síntomas.

Análisis de Datos:

Se empleó la metodología de metaanálisis en red para evaluar la eficacia comparativa de los antipsicóticos, combinando comparaciones directas e indirectas en un modelo jerárquico frecuentista utilizando el paquete rjags. Los tamaños del efecto se expresaron como diferencias de medias estandarizadas (DME) para los resultados continuos relacionados con la eficacia, así como cocientes de riesgo.

Riesgo de Sesgo:

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se llevó a cabo siguiendo las directrices del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Dos revisores (RM, SM), actuando de manera independiente y duplicada, realizaron la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorios individuales mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2.0 (RoB2.0). Esta herramienta aborda seis dominios, como el sesgo derivado del proceso de aleatorización, desviaciones de la intervención prevista, falta de datos de

resultados, medición incorrecta de los resultados y selección de los resultados informados. Conforme a 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. Cualquier desacuerdo entre los revisores se resolvió por consenso o mediante la intervención de un tercer revisor.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

La búsqueda inicial incluyó un total de 8525 citas. Después de examinar los títulos y resúmenes, se recuperaron 361 artículos de texto completo, lo que resultó en 9 estudios con un total de 1027 participantes.

Se identificaron un total de 9 estudios con un total de 1027 pacientes. La geometría de la Red REF se puede ver en la figura 1. Además, el análisis de consistencia no reveló diferencias estadísticas entre la evidencia directa e indirecta ($p > 0,05$). La proporción de evidencia directa e indirecta por comparación se puede ver en la figura 3.

Network:

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 antipsicóticos y sus comparaciones con placebo. Las comparaciones evaluadas utilizan la puntuación de la Positive and negative symptoms scale (PANSS) como referencia para el resultado primario de eficacia y los resultados secundarios, aquí se pueden apreciar los resultados entre los diferentes tratamientos antipsicóticos y el placebo

Eficacia:

El análisis de red reveló resultados significativos en términos de eficacia para varios antipsicóticos en comparación con el placebo. En primer lugar, se observaron efectos pequeños pero significativos con lurasidona 40 mg (0,32, IC 95% 0,05-0,58), brexpiprazol 2 mg (0,39, IC 95% 0,15-0,63), palmitato de paliperidona 100 mg (0,41, IC 95% 0,14-0,67), y brexpiprazol 4 mg (0,48, IC 95% 0,23-0,72). Estos resultados indican una mejora estadísticamente significativa en

los síntomas de esquizofrenia con estos antipsicóticos en comparación con el placebo, aunque los efectos observados fueron relativamente pequeños.

En cuanto a los efectos moderados, se encontraron con olanzapina 15 mg (0,58, IC 95% 0,24-0,93), RBP-700 90 mg (risperidona mensual de liberación prolongada) (0,59, IC 95% 0,21-0,97), amisulprida 100 mg (0,64, IC 95% 0,22-1,06), palmitato de paliperidona 150 mg (0,65, IC 95% 0,19-1,11), y RBP-7000 120 mg (risperidona mensual de liberación prolongada) (0,70, IC 95% 0,32-1,08). Estos resultados sugieren una mejora más sustancial en los síntomas de la esquizofrenia en comparación con el placebo, respaldando la eficacia de estos antipsicóticos en dosis moderadas.

Destaca el efecto significativamente grande observado con solo 50 mg de amisulprida (3,28, IC 95% 2,78-3,78) en comparación con el placebo. Este hallazgo indica una mejora notable y clínicamente significativa en los síntomas de esquizofrenia con una dosis relativamente baja de amisulprida, lo que puede tener implicaciones importantes en la práctica clínica para la optimización del tratamiento.

Clasificación de tratamientos

La clasificación de tratamientos según su efectividad para reducir la puntuación PANSS revela importantes hallazgos. En primer lugar, se destaca que la opción de tratamiento más efectiva fue la amisulprida 50 mg, con una puntuación p de 1, indicando una mejora sustancial en los síntomas de esquizofrenia en comparación con el placebo. Este resultado resalta la eficacia clínica significativa de la amisulprida en una dosis relativamente baja.

Además, se observó que RBP-7000 (risperidona mensual de liberación prolongada) 120 mg y la amisulprida 100 mg también demostraron una alta efectividad, con puntuaciones p de 0,8133 y 0,7582 respectivamente. Estos

resultados respaldan la eficacia de la risperidona de liberación prolongada y la amisulprida en dosis más altas para el tratamiento efectivo de la esquizofrenia.

Es importante tener en cuenta que otros tratamientos clasificados en el estudio también mostraron cierta eficacia, aunque en menor medida en comparación con los mencionados anteriormente. Estos resultados detallados se encuentran en la tabla 1, proporcionando una visión completa de la eficacia relativa de cada tratamiento evaluado en el estudio.

Seguridad

Aunque enfoque principal de este trabajo es el análisis comparativo de la eficacia de las intervenciones con antipsicóticos, durante el desarrollo también se exploraron datos sobre la seguridad de las intervenciones sin embargo consideramos que un análisis posterior de dichos datos sería necesario dada la heterogeneidad de la medición para dichas variables en los estudios, aun así podemos discutir algunos de los resultados obtenidos considerando la importancia del aspecto de seguridad en el tratamiento antipsicótico dada la prevalencia de eventos adversos metabólicos y neurológicos que se asocian con este tipo de fármacos.

En cuanto a efectos secundarios emergentes posterior a tratamiento, los más comunes fueron reportados fueron cefalea insomnio y alteraciones gastrointestinales como estreñimiento o diarrea, además de alteraciones metabólicas como aumento de peso.

Además se reportaron en algunos pacientes la presencia de síntomas extrapiramidales como rigidez temblor y distonía. No se reportaron eventos de muerte durante los estudios incluidos dentro del análisis de este trabajo.

En un metanálisis que evaluó la seguridad de el tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación se encontró que la olanzapina, la amisulprida y la risperidona se asociaron con tasas de interrupción del tratamiento significativamente más bajas además de que olanzapina y amisulprida fueron superiores en cuanto al abandono por ineficacia.²²

Sin embargo en un estudio que comparó la eficacia y seguridad de 32 antipsicóticos se encontró que la Olanzapina, asenapina, lurasidona, sertindol, haloperidol, amisulprida, risperidona y paliperidona se asociaron con niveles de prolactina significativamente elevados en comparación al resto de las intervenciones. 26

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En este metanálisis en red que incluyó 9 estudios con 1027 participantes, evaluamos la eficacia comparativa de 8 intervenciones antipsicóticas diferentes y placebo en 17 rangos de dosis diferentes en el tratamiento de pacientes hospitalizados con esquizofrenia. Este estudio se basa en hallazgos previos que examinaron varios resultados evaluados mediante escalas de calificación administradas por el médico, como síntomas positivos y negativos.

Nuestros resultados indican que las 8 intervenciones diferentes junto con sus 17 variables de dosificación diferentes fueron más efectivas que el placebo para reducir las puntuaciones generales de la PANSS; la DME osciló entre 3,28 para amisulprida 50 mg y 0,10 para lumateperona 28 mg. Sin embargo, la mayoría de estos hallazgos también sugieren que las diferencias entre tratamientos individuales distintos del de amisulprida 50 mg no fueron estadísticamente significativas.

Nuestros resultados se parecen fundamentalmente a los reportados por otros autores en el sentido de que la amisulprida generalmente ha estado entre las mejor clasificadas en términos de eficacia, los resultados que obtuvimos son muy similares a los descritos por Leucht, S y colegas en 2013, donde durante un estudio que compararon la eficacia de 15 intervenciones antipsicóticas diferentes, justo detrás de la clozapina, la DME favoreció a la amisulprida para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia sintomática aguda; además, el odds ratio para la interrupción por todas las causas favoreció a la amisulprida como el antipsicótico con mayor aceptabilidad.²³ Aunque a diferencia de nuestro estudio, que se centró específicamente en pacientes hospitalizados, el estudio realizado por Leucht, S y sus colegas no consideró esta distinción e incluyó tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios en su análisis.

Durante otro estudio realizado por Krause y sus colegas que llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis que se centró principalmente en los síntomas negativos de la esquizofrenia, encontraron que la amisulprida era el único antipsicótico que superó al placebo en el tratamiento de los síntomas negativos predominantes, en contraste con nuestro estudio que evaluó tanto los síntomas positivos y síntomas negativos de la esquizofrenia, sin hacer distinción en el ámbito del tratamiento para los participantes incluidos.²⁴

En un estudio que comparó la eficacia y seguridad de 32 antipsicóticos, sólo clozapina, amisulprida, zotepina, olanzapina y risperidona fueron significativamente más eficaces que otros antipsicóticos. La amisulprida fue entre los antipsicóticos más eficaces y significativamente superior al placebo.²⁵

Dado que nuestros resultados apuntan en la misma dirección, podemos decir que la amisulprida parece ser un buen medicamento para el manejo de la esquizofrenia en su fase aguda por lo que creemos justificado que profundicemos brevemente sobre esta intervención.

La amisulprida es un medicamento antipsicótico atípico que se ha utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia desde la década de 1980. Desde una perspectiva técnica, la amisulprida pertenece a la clase de las benzamidas sustituidas y muestra una alta afinidad por los receptores de dopamina (D3/D2), presentando un perfil farmacológico distintivo. Es destacable su capacidad para modular la actividad de la dopamina de forma dosis-dependiente.

En dosis bajas, la amisulprida mejora la transmisión dopaminérgica al bloquear los receptores presinápticos, mientras que en dosis altas, disminuye la transmisión dopaminérgica a través del bloqueo de los receptores postsinápticos, afectando principalmente a las estructuras límbicas en lugar del cuerpo estriado. En particular, la amisulprida no se une a otros sistemas

receptores o transportadores, una propiedad que la distingue de los antipsicóticos convencionales y contribuye potencialmente a su eficacia para abordar los síntomas tanto positivos como negativos con un perfil de efectos secundarios favorable que causa menos trastornos del movimiento como el parkinsonismo y la enfermedad discinesia tardía.²⁶

Aunque el objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la eficacia de los antipsicóticos en el entorno hospitalario, nuestro protocolo original también abarca datos sobre seguridad y tolerabilidad. Debido a la naturaleza heterogénea de estos estudios (inconsistencia entre los estudios y los métodos de evaluación), consideramos que era necesario un análisis y una discusión por separado sobre la seguridad y la tolerabilidad y, por lo tanto, no estaban dentro del alcance de este trabajo.

Los hallazgos de este metanálisis en red resaltan el panorama actual de los tratamientos antipsicóticos para pacientes hospitalizados con esquizofrenia sintomática aguda. Las variaciones descritas en la eficacia del tratamiento señalan la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados en el manejo de este importante sector de pacientes. La necesidad de centrarse en la velocidad del alivio de los síntomas, pero también en la eficacia sostenida, la tolerabilidad y el perfil de seguridad de los medicamentos antipsicóticos al tomar decisiones de tratamiento está fuera de toda duda.

Dicho esto, creemos que es imperativo que los profesionales que tratan tengan una guía menos matizada para abordar el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos hospitalizados. Las investigaciones futuras deberían profundizar en los efectos adversos asociados con diferentes antipsicóticos para permitir a los médicos tomar decisiones bien informadas que optimicen los resultados de los pacientes y minimicen el daño potencial. Además, más allá de la reducción de los síntomas, se debe priorizar el impacto más amplio de los

tratamientos antipsicóticos en la calidad de vida de los pacientes, la adherencia al tratamiento y el bienestar general.

Este metanálisis en red representa, hasta donde sabemos, el primer intento de representar la eficacia comparativa de las intervenciones antipsicóticas para el paciente con esquizofrenia sintomática aguda con énfasis en el entorno hospitalario. Los metanálisis anteriores se han centrado tanto en la eficacia como en la seguridad de estas intervenciones, pero pasan por alto la importancia del entorno del tratamiento. En general, nuestro análisis no reveló evidencia de inconsistencia de la red, mientras que el riesgo de sesgo varió de bajo a moderado en los estudios incluidos.

Respecto a las limitaciones que se deben tener en cuenta. No pudimos examinar todas las variables que estudios anteriores han identificado como potencialmente influyentes en la eficacia de la intervención antipsicótica, como la interrupción por cualquier causa, la mortalidad y los eventos adversos, dado que nuestro enfoque principal fue específicamente evaluar la eficacia de las intervenciones según las puntuaciones de la PANSS. en los estudios incluidos. Sin embargo, puede que valga la pena explorar estas otras variables en futuras investigaciones.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

En conclusión, este análisis integral ofrece información sobre la eficacia comparativa de los tratamientos antipsicóticos en pacientes hospitalizados con exacerbación aguda de la esquizofrenia. En este estudio, la intervención con amisulprida 50 mg se identificó como la más significativa estadísticamente en términos de eficacia para pacientes esquizofrénicos hospitalizados, aunque, de manera realista, es imperativo que las decisiones de tratamiento tengan plenamente en cuenta los perfiles de efectos secundarios y la aceptabilidad, como demostraron otras intervenciones en este estudio.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹Brown 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/detLAI/schizophrenia>
- ³ 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
- ⁴ 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
- ⁵ 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
- ⁶ 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
- ⁷ McCutcheon, R. A., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
- ⁸ Savill, M., Banks, C., Khanom, H., & Priebe, S. (2015). Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychological medicine*, 45(8), 1613-1627.
- ⁹ Sendt, K. V., Tracy, D. K., & Bhattacharyya, S. (2015). A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry research*, 225(1-2), 14-30.
- ¹⁰ Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., ... & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939-951.
- ¹¹ Citrome, L. (2012). A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(11), 1545-1573.
- ¹² Young, S. L., Taylor, M., & Lawrie, S. M. (2015). "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*, 29(4), 353-362.
- ¹³ Tandon, R. (2011). Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *Journal of Clinical Psychiatry-Supplements*, 72(1), 4.

-
- ¹⁴ Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(2):581-590.
- ¹⁵ Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518-526.
- ¹⁶ Stahl SM, Buckley PE Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(1):4-11.
- ¹⁷ Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, et al. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):43-57.
- ¹⁸ Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001;179(4):290-299.
- ¹⁹ Hofer A, Baumgartner S, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, et al. Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects. *European Psychiatry*. 2005;20(5-6):386-94.
- ²⁰ Slemmon A, Jenkins E, Bungay V. Safety in psychiatric inpatient care: The impact of risk management culture on mental health nursing practice. *Nursing Inquiry*. 2017;24(4):e12199.
- ²¹ Hatta K. Practical pharmacotherapy for acute schizophrenia patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2015;69(11):674-85
- ²² Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(6), 1205–1218. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001277>
- ²³ Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative
- ²⁴ Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(7), 625–639. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
- ²⁵ Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- ²⁶ Mota, N. E., Lima, M. S., & Soares, B. G. (2002). Amisulpride for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2002(2), CD001357. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001357>

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nací el 20 de enero de 1996 en Monterrey, Nuevo León, México. Soy el menor de tres hermanos; tengo una hermana y un hermano mayores, con quienes siempre he compartido una profunda conexión familiar. Mis padres, actualmente de 60 años, son figuras de gran inspiración en mi vida. Mi madre, originaria de Monterrey y psicóloga, y mi padre, médico de Acapulco, han sido pilares en mi desarrollo personal y profesional.

Desde joven, tuve una fuerte inclinación hacia el campo de la salud, inspirada principalmente por mi padre y mi hermana, ambos médicos, quienes me transmitieron su vocación de servicio. A lo largo de mi carrera de medicina en la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde me gradué en 2020, también me sentí profundamente influenciado por mi madre, quien en esos años estudió psicología. Ella me mostró el valor de la empatía y la conexión emocional en la atención a los pacientes.

Mi trabajo en psiquiatría representa para mí un espacio donde puedo conectar genuinamente con las personas y brindarles apoyo en momentos difíciles.

Disfruto el contacto directo con los pacientes y considero que mi carrera me permite no solo practicar la medicina, sino también ofrecer comprensión y alivio a quienes más lo necesitan. Para mí, la psiquiatría es un medio para conectar con otros de una manera significativa y contribuir a su bienestar.

Figure 1.- Network Plots of Meta-analysis

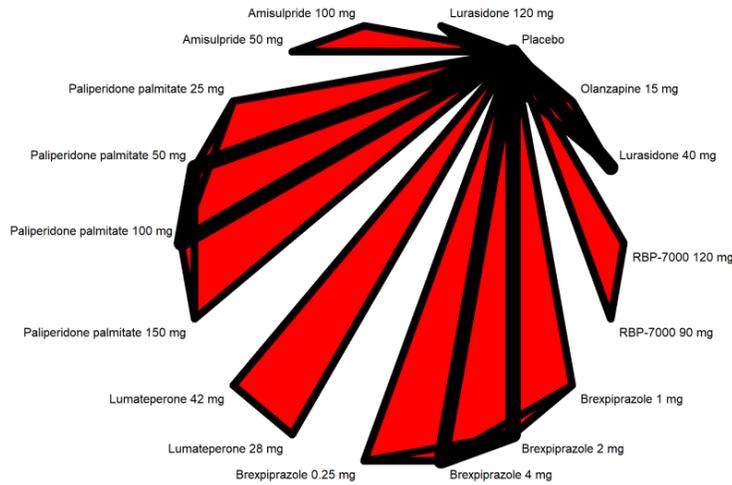
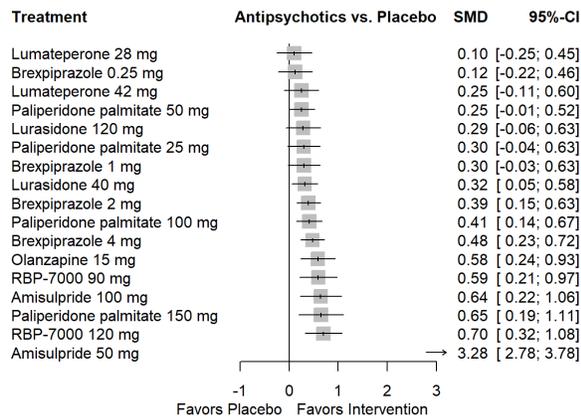


Figure 2.- Treatment rank of Network Meta-Analysis of All Trials



Placebo is the reference group for both the efficacy plots. SMD indicates standardized mean difference

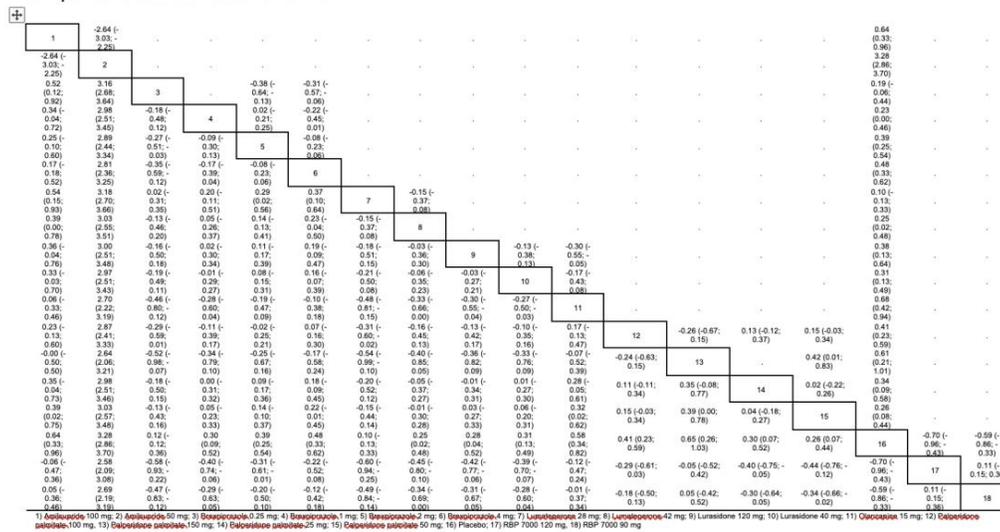


Figure 3.- Direct and Indirect comparisons of Network Meta-Analysis of All Trials

Figure 4. p-scores of the included treatments

Treatment	P-score
Amisulpride 50 mg	1.0000
RBP-7000 120 mg	0.8133
Amisulpride 100 mg	0.7582
Paliperidone palmitate 150 mg	0.7569
Olanzapine 15 mg	0.7263
RBP-7000 90 mg	0.7187
Brexpiprazole 4 mg	0.6256
Paliperidone palmitate 100 mg	0.5299
Brexpiprazole 2 mg	0.5072
Lurasidone 40 mg	0.3995
Brexpiprazole 1 mg	0.3846
Paliperidone palmitate 25 mg	0.3789
Lurasidone 120 mg	0.3646
Lumateperone 42 mg	0.3289
Paliperidone palmitate 50 mg	0.3140
Brexpiprazole 0.25 mg	0.1813
Lumateperone 28 mg	0.1652
Placebo	0.0467

ABREVIATURAS

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

GABA: Acido gamma aminobutirico (Gamma aminobutyric acid)

DSM – 5: Manual de Diagnostico y Estadistica de Trastornos Mentales 5ª Edicion (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)

DSM – IV: Manual de Diagnostico y Estadistica de Trastornos Mentales 4ª Edicion (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)

CIE – 10: Clasificacion Internacional de enfermedades 10ª Edición

BPRS: Brief Psychiatry Rating Scale

CGI: Impresión Global Clinica (Clinical Global Impression)

MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiatrica Internacional

SCID: Entrevista Clinica Estructural (Structured CLinical Interview for DSM – 5)

HDL: Lipoproteinas de alta densidad (High Density Lipoproteins)

LDL: Lipoproteinas de baja densidad (Low Density Lipoproteins)

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

IMC: Indice de Masa Corporal

CPK: Creatin fosfoquinasa

NMA: Metaanálisis en red (Network Metaanalysis)

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados

OR: Razón de probabilidades (Odds Ratio)