

# Evolución de los antipsicóticos y de su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. ¿Qué hay de nuevo, viejo?

Gabriela Silvia Jufe<sup>1</sup>

1. Médica Especialista en Psiquiatría. Ex-Directora del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear, Buenos Aires. Directora del Curso Superior de Psicofarmacología Clínica, APSA.

E-mail: gsjuje@gmail.com

---

## Resumen

La era moderna en el tratamiento de las psicosis comenzó con la síntesis de la clorpromazina en 1950. En la década del '60 ya se sabía que los antipsicóticos de primera generación eran bastante efectivos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia y permitieron desinstitucionalizar a muchas personas. En la década del '70 y del '80 la investigación se orientó principalmente a conocer las indicaciones de los antipsicóticos y los beneficios y riesgos de la farmacoterapia a largo plazo. A partir de la década del '90 el surgimiento de los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación generó enormes expectativas en cuanto a una posibilidad de mejorar aún más el tratamiento de la esquizofrenia. Pero en los últimos años se ha visto que muchas de esas expectativas no se han podido cumplir. En este artículo se revisa lo que ha sucedido con los antipsicóticos y su lugar en el tratamiento de la esquizofrenia en los últimos 20 años, y se proponen hipótesis acerca de las razones de ese entusiasmo y del desencanto posterior.

**Palabras clave:** Antipsicóticos típicos - Antipsicóticos atípicos - Antipsicóticos de primera generación - Antipsicóticos de segunda generación - Esquizofrenia.

EVOLUTION OF ANTIPSYCHOTICS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. WHAT'S UP, DOC?

## Abstract

The modern era in the treatment of psychoses began with the synthesis of chlorpromazine in 1950. In the '60s it was already known that first generation antipsychotics were quite effective to reduce the positive symptoms of schizophrenia and allowed the de-institutionalisation of many people. In the '70s and '80s, research focused mainly on indications of antipsychotics and the benefits and risks of long-term pharmacotherapy. During the '90s, the rise of atypical or second generation antipsychotics generated enormous expectations about the possibility of further improving the treatment of schizophrenia. But in recent years we have seen that many of those expectations couldn't be met. This article reviews what happened with antipsychotics and their place in the treatment of schizophrenia in the past 20 years, and propose hypotheses about the reasons for that enthusiasm and subsequent disenchantment.

**Keywords:** Typical antipsychotics - Atypical antipsychotics - First generation antipsychotics - Second generation antipsychotics - Schizophrenia.

---

Este artículo fue publicado por primera vez en *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría* 2011, XXII (100): 423-429. Se reproduce aquí su versión original revisada por la autora.

## Un poco de historia

La era moderna en el tratamiento de las psicosis comenzó con la síntesis de la clorpromazina en 1950. Hasta ese momento se habían utilizado barbitúricos para sedar a individuos psicóticos agitados pero, a pesar de la marcada sedación que experimentaban, los pacientes continuaban con los síntomas psicóticos una vez desaparecido el efecto sedante. En la era pre-antipsicóticos los tratamientos también incluían la aplicación de compresas heladas o los baños de agua fría, lo que a veces podía empeorar la agitación u otros síntomas.

Se sabía que la clorpromazina disminuía la temperatura corporal en animales, y eso contribuyó al interés inicial en esta droga como sedante preanestésico (1951), y también como agente para controlar a pacientes psicóticos agitados, algunos de los cuales parecían responder favorablemente a lo que se consideraba una inducción química de la hipotermia. Pero la administración, por Deniker y sus colaboradores, de inyecciones de clorpromazina en dosis de 75 a 150 mg/día a pacientes psicóticos no produjo cambios significativos en la temperatura aunque sí se asoció con una significativa disminución de la agitación psicótica. También fue interesante la observación temprana de que el efecto antipsicótico de la clorpromazina aparecía con dosis que producían una mínima sedación, en contraste con lo que sucedía con los barbitúricos (1).

Este es un ejemplo de cómo el desarrollo de tratamientos para los trastornos psiquiátricos a mediados del siglo pasado fue una mezcla de azar y de observación clínica brillante. Pero a partir de ahí, el progreso ha sido bastante lento debido a la falta de un conocimiento confiable en las bases neurobiológicas de las patologías que tratamos los psiquiatras. En términos del diseño de nuevas drogas, ha sido necesario, por lo tanto, construir en base a lo ya conocido, lo que inevitablemente limita la innovación verdadera (2).

No hay ninguna duda de que el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa principalmente en los fármacos antipsicóticos. Desde la aparición de los primeros de estos medicamentos se ha desarrollado una gran cantidad de ellos, y la única propiedad farmacológica compartida por todos los disponibles actualmente es su capacidad para bloquear los receptores dopamínicos D<sub>2</sub>.

## ¿Dónde estamos ahora, farmacológicamente hablando?

La industria farmacéutica ha probado varios candidatos a ser antipsicóticos que no involucran al antagonismo D<sub>2</sub> en su mecanismo de acción. La lista incluye, entre otros, antagonistas D<sub>1</sub>, antagonistas D<sub>4</sub>, antagonistas 5-HT<sub>2A</sub> puros, drogas que actúan sobre los receptores cannabinoides, y fármacos glutamatérgicos. Además, ha habido enormes esfuerzos para encontrar medicamentos que mejoren las funciones cognitivas en la esquizofrenia. Lamentablemente, todos estos intentos fallaron

y ninguno de estos medicamentos llegó a ser aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés). Sin embargo, que los antipsicóticos que han logrado ser aprobados compartan el bloqueo D<sub>2</sub> no quiere decir que sean todos iguales. ¿Cómo podemos saber de antemano qué medicamento va a significar un avance? Todos los antipsicóticos tienen un perfil de unión a receptores diferente, en términos de potencia sobre receptores específicos y sobre el rango de receptores que afectan, y estas diferencias son importantes desde el punto de vista teórico y práctico. La clozapina, cuando se la desarrolló, también parecía ser una droga más de este grupo de bloqueantes de receptores D<sub>2</sub>. Lo que los ensayos clínicos nos muestran es que todos los antipsicóticos que no sean clozapina tienen una eficacia promedio similar, pero lo que los psiquiatras tratamos son casos individuales, no promedios. No sabemos cómo responde una persona a una medicación hasta que no la probamos en ella (3).

Cuando se comenzó a utilizar antipsicóticos, se vio que el efecto terapéutico se evidenciaba al mismo tiempo que aparecían efectos adversos que formaban un cuadro al que se denominó *síndrome neuroléptico*. Este síndrome fue descrito por Delay y Deniker en 1950, y puede resumirse en tres manifestaciones principales: enlentecimiento psicomotor, tranquilidad emocional e indiferencia afectiva. Se pensó en ese entonces que ese síndrome era un correlato necesario de la aparición del efecto antipsicótico, por lo cual se denominó *neurolépticos* a las drogas que producían ambos efectos, y con el tratamiento se buscaba "neuroleptizar" al paciente suponiendo que de esa manera se iba a lograr el efecto antipsicótico. Pero con el tiempo se fueron discriminando ambos eventos, y desde hace tiempo se sabe que el síndrome neuroléptico es un efecto adverso básicamente de tipo extrapiramidal, y no debe ser un objetivo a alcanzar, ya que el efecto antipsicótico puede lograrse sin él. Posteriormente, la búsqueda de nuevas drogas antipsicóticas se orientó hacia el hallazgo de compuestos que no lo produzcan (1).

Durante las dos décadas siguientes a la aparición de la clorpromazina se desarrolló una gran cantidad de otros antipsicóticos efectivos, de los cuales el más usado es el haloperidol. Pero la búsqueda de nuevas drogas continuó y continúa, principalmente por los siguientes motivos:

-La necesidad de un tratamiento efectivo para la esquizofrenia que no presente los efectos adversos que son displacenteros y disminuyen el cumplimiento de las indicaciones médicas (como los síntomas extrapiramidales agudos y subagudos), o que signifiquen un riesgo en el uso a largo plazo (como las disquinesias tardías).

-Un importante porcentaje (aproximadamente el 25%) de los pacientes esquizofrénicos no responde a los antipsicóticos clásicos, un porcentaje mucho mayor responde sólo parcialmente, y los síntomas negativos y cognitivos son particularmente resistentes a las drogas típicas. Así fueron apareciendo nuevas drogas que no bloquean todos los receptores antagonizados por las drogas clásicas.

cas y/o bloquean otros, con lo cual presentan un perfil de efectos adversos diferente del de las drogas típicas, sobre todo en lo que se refiere a la aparición de síntomas extrapiramidales, ya que los producen con bastante menos frecuencia. A este grupo de drogas se las llama *antipsicóticos atípicos o de segunda generación*.

Si bien no existe una definición consensuada acerca de qué son los antipsicóticos atípicos, todas coinciden en que son drogas que producen un efecto antipsicótico en dosis que no causan significativos efectos extrapiramidales agudos o subagudos. Pero para algunos autores la definición se fue extendiendo para abarcar otras características, como el tener eficacia superior a los típicos sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, la falta de producción de síndromes tardíos luego de su administración crónica, y no producir hiperprolactinemia. Estos últimos rasgos se pueden encontrar de manera aislada en algunas de las drogas, pero no son parejos para todo el grupo (1).

Pero a pesar de la abundancia de antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación, hay todavía, en el tratamiento de la esquizofrenia, muchas necesidades insatisfechas, que se resumen a continuación (4):

- Menos de un tercio de los pacientes está relativamente libre de síntomas.
- Incluso cuando están en tratamiento, los pacientes tienen altas tasas de recaídas.
- Los pacientes tienen muchos problemas de adherencia, en parte debido a que los tratamientos actuales son efectivos sólo parcialmente y tienen efectos adversos molestos.
- Los tratamientos disponibles mejoran poco los síntomas negativos y cognitivos, que contribuyen significativamente a la alteración funcional y a la pobre calidad de vida.

Como se puede ver, estas necesidades insatisfechas siguen siendo bastante similares a las enumeradas unos párrafos más arriba, excepto a lo que respecta a los síntomas extrapiramidales. O sea que en cuanto a eficacia no parece haberse avanzado significativamente, y parecería ser necesario entonces el desarrollo de nuevas drogas que apunten a receptores o mecanismos de acción diferentes con potencial para mejorar las evoluciones funcionales. La iniciativa MATRICS identificó una cantidad de agentes que podrían tener efectos beneficiosos sobre la cognición en humanos cuando se los combina con antipsicóticos. En la lista se incluyen agonistas  $D_1$ , agonistas parciales de los receptores nicotínicos, agonistas muscarínicos, inhibidores de la colinesterasa, agentes que apuntan al sistema glutamatérgico, a los receptores serotoninérgicos  $5-HT_{1A}$  y  $7$ , agonistas adrenérgicos y drogas gabaérgicas (5).

Sin embargo, con el correr de los años ninguno de estos fármacos ha podido demostrar eficacia de manera contundente, y las únicas novedades en el tratamiento de la esquizofrenia llegaron de la mano de la introducción de más antipsicóticos atípicos con mecanismos de acción

que incluyen al bloqueo  $D_2$  y al antagonismo  $5-HT_{2A}$  entre sus propiedades.

Entre ellos se pueden mencionar la paliperidona, aprobada por la FDA en 2006 (la formulación de liberación lenta en fue aprobada en 2009); la iloperidona y la asepapina (aprobadas en 2009), y la lurasidona, aprobada en 2010.

Cada uno de estos agentes tiene una afinidad distinta por los mencionados receptores  $D_2$  y  $5-HT_{2A}$ , y además, una afinidad distinta por otros receptores, por lo que sigue siendo válida la pregunta de si más allá de lo que se puede predecir a partir de lo que se conoce de las consecuencias clínicas del bloqueo de cada uno de los receptores afectados, serán todos similares en términos de eficacia o finalmente aparecerá "una nueva clozapina" (3).

### ¿Antipsicóticos de primera o de segunda generación? ¿Típicos o atípicos?

A diferencia del entusiasmo que acompañó a su surgimiento en número creciente a partir de la década del '90, en los últimos años se ha ido reconsiderado la prevalencia de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (SGA) como fármacos de primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia. A continuación se intentará revisar algunas de las posibles causas de este cambio de opinión.

Haciendo un recorrido histórico, se puede ver que en la década del '70 y del '80 la investigación en el tratamiento de la esquizofrenia se orientó principalmente a conocer las indicaciones de los antipsicóticos y los beneficios y riesgos de la farmacoterapia a largo plazo, por lo que se hicieron numerosos estudios de prevención de las recaídas para demostrar que la administración continua de antipsicóticos, en comparación con el placebo, disminuía significativamente los riesgos de recaídas psicóticas y de rehospitalizaciones. Pero al mismo tiempo fue apareciendo preocupación por el potencial de estas drogas para producir efectos adversos, sobre todo neurológicos. Los SGA, introducidos en la práctica clínica en los últimos 20 años, fueron inicialmente considerados mucho más efectivos que los antipsicóticos de primera generación (FGA) en un amplio espectro de eficacia contra la compleja presentación sintomática de la esquizofrenia y con una seguridad y un perfil de tolerabilidad significativamente mejores. Como ya se mencionó, con la continuidad del uso y de la investigación, se ha reconocido que no difieren sustancialmente de los FGA en eficacia (a excepción de la clozapina en pacientes refractarios al tratamiento), que es menos probable que causen síntomas extrapiramidales que los FGA, pero que no están completamente desprovistos de ellos (6).

Pero al mismo tiempo se fue haciendo evidente que algunos de estos antipsicóticos tenían una fuerte tendencia a contribuir a un aumento en el peso corporal y a generar efectos adversos metabólicos, como alteraciones en la regulación de la glucemia y de los lípidos (7). Estas alteraciones, así como sucedía previamente con los síntomas extrapiramidales, llevan también a una disminu-

ción de la adherencia al tratamiento (por el aumento de peso) y a un mayor riesgo en la salud del paciente (por el riesgo cardiovascular al que lo someten las alteraciones metabólicas).

O sea: se esperaba que los SGA como grupo fueran más efectivos, más seguros, y que tuvieran mejores resultados a largo plazo que los FGA. También se esperaba que tuvieran una mejor relación costo/efectividad, reduciendo la morbilidad de la enfermedad, mejorando la productividad del paciente, y disminuyendo la necesidad de utilización de los servicios de atención. Lamentablemente, esta mejoría de la relación costo/efectividad no ha sido alcanzada; de hecho, desde que se popularizó el uso de los antipsicóticos atípicos el costo del tratamiento de la esquizofrenia ha aumentado considerablemente.

Una posible fuente de confusión puede haber surgido de que se pretendiera que los SGA emularan las propiedades farmacológicas que se creían responsables del particular perfil clínico de la clozapina. Ya se sabía que los FGA eran bastante efectivos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia en una gran proporción de pacientes, y que permitieron desinstitutionalizar a las personas en la década del '60. Pero también se sabía que eran poco efectivos contra el dominio negativo y el cognitivo de la esquizofrenia, que contribuyen mucho a la discapacidad relacionada con la enfermedad (8).

Además, generan problemas asociados con el tratamiento que incluyen sobre todo síntomas extrapiramidales tempranos y tardíos. Cuando se introdujo la clozapina, el hecho de que se encontrara que era más efectiva que los FGA en pacientes refractarios y en disminuir la suicidalidad, y que estaba desprovista de efectos adversos motores significativos a corto y a largo plazo generó un optimismo en cuanto a que era posible tener mejores tratamientos. Se hicieron importantes esfuerzos para desarrollar una "clozapina más segura" (debido al riesgo hematológico de este fármaco, que hace que nunca sea un antipsicótico de primera elección), que llevaron a la introducción de muchos SGA. Inicialmente se creyó que estos fármacos eran más eficaces y tolerables que los FGA, progresivamente desplazaron a los FGA en el tratamiento de la esquizofrenia, y se transformaron en el estándar de tratamiento.

Originándose entonces en la observación de que la clozapina era superior a otros antipsicóticos no solo en cuanto a la menor producción de síntomas extrapiramidales sino también en mejorar varios aspectos sintomáticos de la esquizofrenia, se tuvo la esperanza de que el antipsicótico atípico "ideal" sería eficaz contra los síntomas positivos y negativos de este trastorno, estando al mismo tiempo desprovisto de síntomas extrapiramidales, de la producción de hiperprolactinemia, y sin los efectos adversos hematológicos de la clozapina. Esto, como ya se mencionó, llevó a ampliar demasiado el concepto de atipicidad, partiendo de lo referido puramente a la menor tendencia a generar síntomas motores, para abarcar todas estas características. Además, con el reconocimiento de la importancia de los déficits cognitivos

como una evolución a largo plazo de la esquizofrenia, este dominio también se agregó al concepto en la última década. Pero los resultados de dos decenios de búsqueda de esa molécula milagrosa, con eficacia contra todos los fenómenos heterogéneos asociados con la esquizofrenia han sido desalentadores en muchos aspectos. La eficacia superior de los SGA con respecto a la mejoría de síntomas positivos y negativos fue demostrada en metanálisis. Sin embargo, los recientes estudios de efectividad, a pesar de sus dificultades metodológicas, han cuestionado la significación clínica de estas ventajas. Finalmente, no se ha demostrado de manera inequívoca que ninguno de los SGA disponibles sea superior a los FGA en cuanto a mejoría de los déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, y los efectos de todos los compuestos en este dominio son pequeños (9).

Por otro lado, hoy se considera que los FGA o antipsicóticos típicos y los SGA o antipsicóticos atípicos constituyen clases muy heterogéneas de antipsicóticos, sin ningún límite categórico o claro entre ellos en términos de eficacia, seguridad, tolerabilidad o evolución general. La ya tradicional distinción entre SGA y FGA quedó limitada a la mejor capacidad de los primeros para proveer un efecto antipsicótico equivalente con una menor probabilidad de causar síntomas extrapiramidales, aunque aún con respecto a este punto existe una variación sustancial dentro de cada clase. Sin embargo, como no hay una diferencia categórica entre FGA y SGA con respecto a este ni ningún otro atributo, algunos autores proponen ya que la clasificación de antipsicóticos en clases FGA y SGA es de poco valor y convendría que se la abandone (9, 10).

Pero, por otro lado, la "atipicidad" o capacidad de proveer un buen efecto antipsicótico sin síntomas extrapiramidales es sin dudas un atributo importante, que tiene variaciones sustanciales a través de los pacientes y los distintos agentes, así que probablemente esta clasificación podría ser reemplazada por un "espectro" en el que se podría ubicar a todos los antipsicóticos, de acuerdo a su riesgo de producir síntomas extrapiramidales, colocando en un extremo al haloperidol y en el otro a la clozapina.

Otra posibilidad para explicar la causa de que los resultados de los estudios de eficacia de los antipsicóticos hayan sido tan decepcionantes es que se intentó siempre administrar un único compuesto para tratar una enfermedad, en vez de varios compuestos que apunten a las múltiples dimensiones de este trastorno. Algunos autores sugieren que en el futuro se intente deconstruir a la esquizofrenia en varios componentes fenomenológicos, que deben ser tratados independientemente con moléculas separadas o drogas específicamente diseñadas que apunten a múltiples blancos (7).

Con respecto a la eficacia de los antipsicóticos, en los últimos años se han ido conociendo los resultados de numerosos ensayos aleatorizados realizados con estos fármacos. Debido al impacto que han tenido en la terapéutica farmacológica de la esquizofrenia, vale la pena que nos detengamos un poco sobre ellos.

## Algunos comentarios acerca de los llamados “ensayos del mundo real” en esquizofrenia

En la primera década de este milenio se fueron conociendo los resultados de estudios realizados para saber cómo funcionaban los antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos “del mundo real”. De estos ensayos de efectividad, para la esquizofrenia crónica se pueden mencionar el CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness*), esponsorado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EE.UU., y el CULASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia*), realizado en el Reino Unido. Para pacientes cursando el primer episodio esquizofrénico hubo dos estudios esponsorados por la industria farmacéutica: el CAFE (*Comparison of Atypicals for First Episode Schizophrenia*) y el EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*). Para la esquizofrenia de comienzo temprano se realizó el TEOSS (*Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders*, del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU.).

A continuación se hará una brevísima descripción de los mismos.

En la fase I del estudio clínico aleatorizado y a doble ciego CATIE (11), 1490 pacientes fueron tratados con los SGA disponibles aprobados por la FDA en ese momento (risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, que se incluyó más tarde porque su aprobación fue posterior), y con el FGA perfenazina. En ese estudio se utilizaron pocos criterios de exclusión, y los pacientes fueron reclutados de diversos programas, como para incluir pacientes “del mundo real” que pudieran tener comorbilidades médicas generales o psiquiátricas. La medida de evolución primaria fue la discontinuación del tratamiento randomizado, y hacia el final del ensayo de 18 meses el 74% de los pacientes había cambiado a otro antipsicótico o había abandonado el tratamiento. La medicación más efectiva fue la olanzapina, con un 64% de discontinuación, comparada con tasas de discontinuación del 74% para risperidona y del 82% para quetiapina. Las tasas de discontinuación para perfenazina (75%) fueron comparables a las de otros SGA, incluida la ziprasidona (79%). Cuando se examinaron las tasas de hospitalización, se encontró un patrón de resultados similar. No fueron comunes los síntomas extrapiramidales, que además fueron similares entre los distintos fármacos; la olanzapina generó los mayores efectos adversos metabólicos (12).

En el estudio CULASS (11), 227 pacientes con esquizofrenia a quienes su médico consideró que se beneficiarían con un ensayo con una nueva medicación debido a una respuesta inadecuada o a efectos adversos, fueron asignados al azar a recibir ya sea un FGA o un SGA que no fuera clozapina. El profesional era quien elegía el antipsicótico específico. La medida de evolución primaria, estimada por evaluadores ciegos en las semanas 12, 26 y 56, fue la “calidad de vida”, reflejada por el funcionamiento social y vocacional, y los cambios en los síntomas fueron medidas secundarias. Entre los grupos

no se encontraron diferencias en ninguna medida de evolución.

En el estudio CAFE (12), 400 pacientes en el comienzo temprano de su enfermedad fueron asignados al azar y de un modo doble-ciego a recibir olanzapina, quetiapina o risperidona. Al año de seguimiento, las tasas de discontinuación por todas las causas fueron similares para todos los grupos (entre un 68,4% y un 71,4%) y no hubo diferencias en las medidas de severidad de los síntomas. Los efectos adversos fueron comunes, y acordes con el perfil esperable de efectos adversos de esos antipsicóticos.

En el ensayo EUFEST, que se llevó a cabo en 50 centros en 13 países europeos y en Israel, 498 pacientes que cursaban su primer episodio esquizofrénico fueron asignados al azar a recibir haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina o ziprasidona. El tratamiento no fue ciego, y la medida de evolución primaria fue la discontinuación. A un año de seguimiento la discontinuación por cualquier causa fue más alta para el haloperidol (72%) que para la amisulprida (40%), la olanzapina (33%), la quetiapina (53%) o la ziprasidona (45%). Los puntajes globales de síntomas fueron por lo menos mejorados por el tratamiento con quetiapina o haloperidol, y más mejorados por el tratamiento con amisulprida, pero no hubo diferencias en el mejoramiento sintomático medido por la escala PANSS o por las tasas de admisión hospitalaria. Los síntomas extrapiramidales fueron más severos en los pacientes tratados con haloperidol, y el aumento de peso fue mayor en los medicados con olanzapina y menor en los medicados con haloperidol o ziprasidona (13, 16). A los pacientes tratados con haloperidol y con amisulprida hubo que darles más anticolinérgicos, y los que tomaban olanzapina necesitaron más a menudo antidepressivos. Los autores del estudio EUFEST concluyeron que a pesar de que las altas tasas de continuación para varios de los SGA sugieren que es posible un tratamiento antipsicótico clínicamente significativo a largo plazo en el primer episodio esquizofrénico, no se puede sacar como conclusión que los SGA sean más eficaces que el haloperidol en el tratamiento de estos pacientes (13).

El estudio TEOSS (14) fue un ensayo a doble ciego, aleatorizado, que comparó olanzapina, risperidona y molindona en 119 pacientes pediátricos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo de inicio temprano. Se definió respuesta como “altamente” y “muy altamente” mejorado en la escala CGI, una disminución de por lo menos un 20% en la severidad de los síntomas negativos medidos por la escala PANSS, y la tolerabilidad al tratamiento durante por lo menos 8 semanas. No se encontró una diferencia significativa en la respuesta entre los grupos (molindona 50%, olanzapina 34%, risperidona 46%). El tratamiento con risperidona y con olanzapina se asoció con un aumento de peso significativo, y los pacientes tratados con molindona reportaron más acatisia.

Los resultados de estos ensayos hicieron que los psiquiatras reconsideraran el tratamiento con los antipsicóticos típicos perfenazina y molindona, y también con amisulprida (considerada en algunos países como

un típico y en otros como un atípico), y por extensión con otros atípicos (16), con la posible excepción del haloperidol, para el que algunos ensayos mostraron tasas mayores de efectos extrapiramidales o una respuesta clínica menos favorable (17). Es de hacer notar que en la Argentina no disponemos de perfenazina como fármaco para utilizar en monoterapia, tampoco de molindona. La perfenazina es un antipsicótico de potencia intermedia, y los antipsicóticos de primera generación que solemos utilizar son todos de alta potencia, es decir que tienen un perfil de efectos adversos más similar al del haloperidol. La mayoría de los de baja potencia de los que disponemos (clorpromazina, levomepromazina, clotiapina) no se comercializan en presentaciones con una posología suficiente como para poder ser utilizados como antipsicóticos en monoterapia, y la tioridazina sí, pero debe utilizarse con control cardiológico.

Tanto el CATIE como el CUtLASS fueron estudios grandes, independientes de la industria farmacéutica, aleatorizados y controlados, que nos aportaron información sustancial acerca del tratamiento antipsicótico de la esquizofrenia. Sus hallazgos se comprenden mejor en el contexto de las poblaciones que fueron estudiadas y de sus diseños, y de ellos se pueden sacar las siguientes conclusiones (18):

- Los SGA no son uniforme o consistentemente más efectivos que los FGA.
- La efectividad de los antipsicóticos en la esquizofrenia todavía es insatisfactoria, ya que en el estudio CATIE la tasa de finalización a los 18 meses de la rama inicialmente asignada a tratamiento antipsicótico fue del 26%.
- Existen diferentes desafíos en cuanto a poder balancear eficacia y tolerabilidad para cada uno de los agentes.
- Dada la enorme variabilidad interindividual en la respuesta, la susceptibilidad y el manejo de los diferentes efectos adversos, no existe una única aproximación para todos los pacientes.
- El proceso de cambiar de antipsicótico puede ser riesgoso.
- La clozapina es todavía el estándar dorado en el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

Un posible contribuyente a los inesperados hallazgos de los ensayos del "mundo real" es el comparador que se usó como FGA. Por ejemplo, en el CUtLASS, los clínicos eligieron sulpirida en el 49% de los casos, y en contraste con la mayoría de los estudios esponsorizados por la industria, el haloperidol fue elegido en sólo el 8%. La sulpirida es considerada en varios países como un antipsicótico atípico. El hecho de que los clínicos que participaron de dicho estudio hayan evitado los FGA de alta potencia, y el uso de dosis moderadas en ambos ensayos (CUtLASS y CATIE) explica posiblemente que no se hayan encontrado tasas excesivas de síntomas extrapiramidales. Otro factor más que podría explicar los resultados encontrados es el modo en que se analizaron los datos, utilizando métodos más avanzados que los

utilizados en el pasado. También se advierte que ninguno de los ensayos tuvo un poder suficiente como para detectar disquinesias tardías, que es el temor principal con los FGA (19).

Más allá de las críticas y comentarios, parece interesante recoger las conclusiones que distintos autores han ido sacando de estos estudios, que finalmente nos pueden ser útiles en la práctica cotidiana, y que se enumeran a continuación:

- Los FGA, si se los prescribe cuidadosamente, son tan buenos como los SGA para los pacientes con esquizofrenia establecida. Una prescripción cuidadosa de FGA significa el uso de dosis más bajas que las que se usaban a menudo en el pasado, y el evitar los FGA de alta potencia (19).
- La seguridad de la terapia antipsicótica podría mejorarse con un mayor uso de los viejos antipsicóticos de potencia intermedia y bajo riesgo de efectos metabólicos.
- La relación costo/efectividad del tratamiento antipsicótico también podría mejorarse con un mayor uso de los viejos antipsicóticos de potencia intermedia.
- La efectividad general de la terapia de la esquizofrenia podría mejorarse con un uso mayor de clozapina en pacientes que no responden al tratamiento (20).
- Otros autores, como Naber y Lambert (21), concluyen que las ventajas de los SGA son dudosas en cuanto a criterios de éxito como efectos sobre síntomas negativos o cognitivos, pero que, dejando de lado su heterogeneidad y el consiguiente mayor potencial para manejar los problemas individuales, el mejor bienestar subjetivo o la calidad de vida experimentada por la mayoría de los pacientes y el riesgo reducido de disquinesia tardía de al menos algunos de los SGA, son dos argumentos fuertes para restringir al menos el uso de los FGA de alta potencia.

## Conclusión

En los últimos 20 años hemos asistido a un ir y venir en lo que concierne al entusiasmo con respecto a los nuevos antipsicóticos y su lugar en el tratamiento de la esquizofrenia. La década del '90 estuvo signada por la aparición de numerosas moléculas nuevas, los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación, acompañada por una gran expectativa y esperanza de que iban a traer un significativo aporte para el tratamiento de la esquizofrenia mejorando no sólo el riesgo de sufrir efectos adversos de tipo extrapiramidal sino que, al estilo de la clozapina pero sin su riesgo hematológico, iban a ser más eficaces que los antipsicóticos tradicionales para tratar los síntomas positivos y también iban a ayudar a mejorar el resto de los dominios sintomáticos de este trastorno. La década siguiente, el uso clínico continuo, la investigación permanente y sobre todo los ensayos "del mundo real" nos mostraron que hasta cierto punto estas expectativas estaban sobredimensionadas, que estos antipsicóticos no aportaban todas estas ventajas

más allá de la menor producción de síntomas extrapiramidales, que algunos de ellos se asociaban con alteraciones metabólicas, que no existe una barrera franca entre antipsicóticos de primera y de segunda generación sino que más bien puede establecerse una especie de “espectro” de los más típicos (como el haloperidol) a los más

atípicos (como la clozapina), y que será necesario conocer más sobre la neurobiología de esta enfermedad para poder avanzar en el descubrimiento de moléculas con un mecanismo de acción realmente novedoso que aporten un beneficio hasta ahora no alcanzado en el tratamiento de esta grave dolencia. ■

## Referencias bibliográficas

- Jufe G. Psicofarmacología Práctica. 2ª edición. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2006.
- Cowen P. Has psychopharmacology got a future? *Br J Psychiatry* 2011; 198: 333-335.
- Weiden P. Madness revisited: thoughts on psychosis. Disponible en: <http://boards.medscape.com/forums?128@659.gsjia9RaY7t@.2a00d073!comment=1&cat=All>. Acceso: 3/6/2011.
- Academic Highlights. Challenges and solutions in developing new medications for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (10): 1391-9.
- Gray JA, Roth, BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33 (5): 1100-19.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “Just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010; 122 (1-3): 1-23.
- Kane JM, Correll ChU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12 (3): 345-357.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 1-23.
- Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The ‘atypicality’ of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8 (3): 197-202.
- Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E, Zofel P, Koch HJ, Dose M, Klein HE; Working Group ‘Drugs in Psychiatry’. Typical and atypical antipsychotics--the misleading dichotomy. Results from the Working Group ‘Drugs in Psychiatry’ (AGATE). *Neuropsychobiology* 2008; 57 (1-2): 80-87.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (10): 1079-1087.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind, 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (7): 1050-1060.
- Kahn RS, Fleishhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 317 (9618): 1085-1060.
- Sikich L, Frasier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delporto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165 (11): 1420-1431.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209-1223.
- Dixon L, Perkins D, Calmes Ch. Guideline Watch (September 2009). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association*, 2009.
- Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 2009; 39 (10): 1591-1602.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100 (1-3): 20-38.
- Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 2008; 192 (3): 161-163.
- Rosenheck RA, Sernyak MJ. Developing a policy for second-generation antipsychotic drugs. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28 (5): 782-793.
- Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 2009; 23 (8): 649-659.