

## Eficacia de los nuevos antipsicóticos frente a los viejos en el paciente con trastornos mentales graves

El grupo de medicamentos denominados «antipsicóticos atípicos» está siendo objeto de polémica y revisión, tanto en los aspectos con el uso clínico y la seguridad como con el coste económico que implica para los sistemas sanitarios. En el año 2004, el importe de las 2 sustancias más empleadas (risperidona y olanzapina) fue de 306,58 millones de euros, con incrementos muy notables desde el año anterior<sup>1</sup>. Pero el debate no se centra en el gasto en términos absolutos, sino en determinar si su empleo y su coste están justificados según su beneficio-riesgo y coste-efectividad.

Tras el debate sobre la seguridad de los antipsicóticos atípicos en los pacientes ancianos con demencia, se abre en la actualidad el análisis de dichos medicamentos en las enfermedades mentales graves, como la esquizofrenia.

Los «antipsicóticos típicos» han sido muy eficaces en el control de los llamados síntomas positivos de la esquizofrenia, como los delirios y las alucinaciones, pero poco eficaces en los llamados síntomas negativos (alteraciones cognitivas, síntomas depresivos, apatía, desinterés), los cuales determinan en gran parte el impacto futuro en la calidad de vida y la rehabilitación social. Los efectos secundarios inducidos por ellos son bien conocidos (SEP) —parkinsonismo, distonía, acatisia y discinesia tardía— y pueden ser causa de abandono y fracaso de la terapia. La clozapina fue el primer agente antipsicótico eficaz en los pacientes que no respondían a los típicos y, además, tenía menos SEP. La potencial toxicidad hematológica ha limitado la extensión de su uso. Los nuevos antipsicóticos venían a cubrir un importante hueco terapéutico: eficacia similar a la clozapina sin los efectos adversos hematológicos y extrapiramidales, junto con una acción positiva sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. ¿Estos medicamentos han satisfecho esa expectativa? ¿Los SEP son dependientes de la dosis en los antipsicóticos atípicos? ¿Los estudios han comparado las dosis equipotentes en ambos? ¿Cuál es la repercusión a largo plazo de la ganancia de peso, la dislipemia y la hiperglucemia que ocasionan los antipsicóticos atípicos? ¿Cuál es el impacto en la calidad de vida, el grado de integración laboral, etc., que presentan los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos? Todas estas y otras cuestiones están siendo planteadas en diversos estudios para obtener una valoración equilibrada de estos medicamentos y, en consecuencia, su relación coste-efectividad.

La Biblioteca Cochrane Plus recoge diversas revisiones sistemáticas sobre estas cuestiones cuyas conclusiones son un poco descorazonadoras, ya que en la mayoría se recoge la falta de información concluyente y la necesidad de estudios ulteriores que respondan con claridad a la pregunta cuestionada. Por ejemplo, ante la posibilidad del uso inicial de antipsicóticos atípicos frente a típicos en el primer episodio de esquizofrenia<sup>2</sup>, algunos autores no concluyen con claridad que haya una ventaja significativa con el empleo de estos fármacos. En otra revisión donde se comparan los nuevos antipsicóticos con la clozapina (utilizada como paradigma de la eficacia), se concluye<sup>3</sup> que: «Aún no se ha demostrado si los nuevos fármacos atípicos tienen una efectividad y una tolerabilidad equiparables a las de la clozapina. La falta de poder estadístico para determinar la eficacia y la efectividad relativa de los nuevos fármacos atípicos hace que sea difícil establecer si éstos tienen mayor, menor o igual efectividad. Se necesitan ensayos que cuenten con un poder estadístico suficiente, que tengan una mayor duración y que midan resultados clínicamente relevantes para evaluar la verdadera efectividad clínica, la tolerabilidad y la relación coste-efectividad de los nuevos fármacos en comparación con la clozapina». Se han realizado otras revisiones, donde se compara la risperidona con los antipsicóticos típicos<sup>4</sup> y con otros como olanzapina<sup>5</sup>, en las que se objetiva la necesidad estudios a más largo plazo y en áreas poco exploradas, como la calidad de vida y la reinserción social.

En uno de los estudios<sup>6</sup> realizados por instituciones norteamericanas y no financiados por la industria se encontró que los resultados de la olanzapina frente a haloperidol junto con un anticolinérgico en el tratamiento de la esquizofrenia no mostraron ninguna ventaja en el cumplimiento, la mejoría de los síntomas, los síntomas extrapiramidales o la calidad de vida. El estudio presentaba como beneficios la disminución de la acatisia y la mejora la función cognitiva. Ello debía ser compensado frente a los problemas de aumento de peso grave y un mayor coste.

Uno de los argumentos más a favor de los antipsicóticos atípicos ha sido la menor producción de SEP que los clásicos. Hay dudas sobre esta posible ventaja, ya que en la mayoría de los ensayos se utilizaron dosis variables de atípicos frente a haloperidol en dosis fijas y relativamente altas. Además, casi en ningún ensayo se había administrado el haloperidol junto con un anticolinérgico (con el fin de prevenir los SEP), como es práctica habitual<sup>7</sup>.

El punto de inflexión de la presente discusión ha sido la reciente aparición del CATIE<sup>8</sup>, un amplio estudio patrocinado por el National Institute of Mental Health (NIMH) estadounidense en el que se compararon directamente la efectividad y los efectos adversos de 5 antipsicóticos (típicos y atípicos). Todos los medicamentos fueron comparativamente efectivos, pero estuvieron asociados con una alta tasa de abandono del tratamiento debido los efectos adversos intolerables o a una falta de control adecuado de los síntomas provocados por la suspensión de la terapia. Solamente la olanzapina fue ligeramente superior a los otros medicamentos, pero causaba un aumento significativo de peso y cambios metabólicos. De forma sorpresiva, como dicen algunos autores, la medicación clásica funcionó de forma similar a los nuevos antipsicóticos atípicos<sup>9</sup>.

Este importante cuestionamiento de la supuesta superioridad de los antipsicóticos atípicos tiene un gran impacto en los medios de comunicación, que vuelve a traer a la actualidad una reflexión recurrente sobre la influencia de los estudios patrocinados por el laboratorio fabricante de un medicamento y los resultados diferentes que se producen cuando dichos trabajos tienen un origen institucional. Por cierto, siempre por parte de las distintas agencias sanitarias estadounidenses, ya que en Europa no se desarrolla este tipo de investigaciones.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia tiene una enorme complejidad. La gran variedad de expresiones clínicas de la enfermedad, la comorbilidad asociada, la respuesta imprevisible de los fármacos utilizados, tanto en eficacia como en seguridad, así como el impacto en la calidad de vida y la inserción social de los pacientes a largo plazo hacen que la terapia farmacológica y psicosocial de la enfermedad tenga unas grandes dosis de individualización y adecuación a las respuestas obtenidas con los tratamientos. Las recientes evaluaciones de los viejos y nuevos fármacos nos llevan a desmontar mitos y creencias, no basados en datos concluyentes, sobre la superioridad de los nuevos antipsicóticos, pero esto no debe provocar su destierro de la terapia, ya que su utilización puede ser necesaria en numerosos pacientes.

#### V. Baos-Vicente

Coordinador del Grupo de Utilización de Fármacos de semFYC. Centro de Salud Collado Villalba Pueblo. Madrid. España.

#### Bibliografía

1. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2004. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:49-53.
2. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Antipsicóticos de nueva generación para el primer episodio de esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
3. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Nuevos antipsicóticos atípicos versus clozapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
4. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidona versus fármacos antipsicóticos típicos para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
5. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidona versus otros medicamentos antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
6. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2693-702.
7. Los antipsicóticos atípicos: ventajas inciertas. *Buttl Groc*. 2003; 17:14-5.
8. Jeffrey A, Lieberman T, Scott Stroup JP, et al, for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
9. Website del National Institute of Mental Health. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): NIMH study to guide treatment choices for schizophrenia [accedido Nov 2005]. Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/catie.cfm>