

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Cariprazina frente a risperidona en esquizofrenia con predominio de síntomas negativos: Cambios en la PANSS-N y otras escalas durante 26 semanas.

Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017 Feb 6. pii: S0140-6736(17)30060-0.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

ESCALAS DE VALORACIÓN Y SUS PUNTUACIONES (de las que al final hacemos una descripción breve): **CDSS:** Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia). **CGI:** Clinical Global Impressions Scale (Escala de Impresión Global Clínica); **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia); **PSP:** Personal and Social Performance Scale (Escala de funcionamiento personal y social). **SAS:** Simpson-Angus Scale (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus).

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para variables dicotómicas calculamos la p mediante el test chi cuadrado, y las medidas del efecto hasta RAR y NNT desde los HR, cuando los proporcionan los investigadores, y/o por incidencias acumuladas, cuando no los proporcionan. Para variables continuas calculamos la p y las diferencias mediante el test t de Student o test de Wech si se cumplen las condiciones para su aplicación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, calculamos los intervalos para una confianza del 95%. Calculadoras disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

Los psiquiatras distinguen entre los “síntomas negativos primarios” (o síndrome de déficit), que se piensa que son parte integral de la esquizofrenia, y los “síntomas negativos secundarios”, que pueden ser una consecuencia de los síntomas positivos y de otros factores. Así por ejemplo, los pacientes pueden estar tan preocupados por las experiencias psicóticas (alucinaciones y delirios) como para no interactuar con otras personas. Los síntomas negativos también pueden ser difíciles de distinguir de los síntomas depresivos y de los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos, como la acinesia, porque son parecidos. Por tanto, para averiguar si los fármacos antipsicóticos son eficaces para los “síntomas negativos primarios”, se necesitan estudios de pacientes cuyos síntomas positivos hayan mejorado, pero que simultáneamente tengan un grado considerable de síntomas negativos persistentes y un bajo nivel de depresión y de efectos secundarios extrapiramidales.

A pesar de la esperanza que se había puesto en los antipsicóticos de segunda generación, en un metaanálisis sólo algunos de éstos fueron más eficaces que los antipsicóticos típicos de primera generación para los síntomas negativos, y además esta superioridad podría haber sido sólo secundaria a mejoras en los síntomas positivos.

Hasta la publicación del presente estudio, ha habido pocos estudios de con síntomas negativos primarios, con resultados aún no concluyentes. Por otra parte, un metaanálisis de 82 estudios, en su mayoría pequeños ensayos, mostró que la adición de antidepresivos a los antipsicóticos tiene cierta eficacia para los síntomas negativos predominantes, pero también reduce la depresión, con un potencial de confusión debido a que los estudios no abordaron los síntomas negativos primarios.

Por esta razón Németh y col diseñaron y llevaron a cabo este ensayo con cariprazina frente a risperidona, controlando todos esos factores de confusión.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Comparar la diferencia en la puntuación de la escala PANSS para síntomas negativos de cariprazina frente a risperidona en pacientes diagnosticados de esquizofrenia con síntomas negativos predominantes. **Duración planificada:** 26 semanas.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico (11 países), con una significación estadística de 0,05 (para dos colas) y una potencia estadística del 90%, para detectar 2,25 puntos (DE 9) en la PANSS-N. Esperando un coeficiente de correlación de 0,2 entre las medidas repetidas y esperando un 10% de pérdidas, los investigadores dicen haber obtenido 210 participantes por grupo¹.

Para estimar las diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios diagnósticos los investigadores utilizan el ANCOVA, en el que la variable dependiente es la puntuación final del cuestionario, 3 factores fijos como variables independientes (grupo de tratamiento, centro y número de la visita), y como covariable para el ajuste, al menos, la puntuación en ese cuestionario en el inicio. Para las demás variables cuantitativas utilizaron el test *t* de Student, y para las variables categóricas el test chi cuadrado de Pearson. Obtuvieron los tamaños del efecto mediante la *g* de Hedges. Las tasas de respondedores las calcularon mediante regresión logística.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes de 18 y 65 años con un diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV-TR con entrevista clínica estructurada), al menos 2 años antes del screening, que se han mantenido estables al menos 6 meses antes del screening (es decir, sin hospitalización psiquiátrica, exacerbación agudas o encarcelamiento) y cumplir con los siguientes criterios clínicos: a) síntomas negativos predominantes durante al menos 6 meses (basados en el juicio del investigador según los registros médicos); b) puntuación ≥ 24 en la PANSS-N; y c) puntuación ≥ 4 en al menos dos de los tres ítems negativos básicos de PANSS (N1 embotamiento afectivo; N4 retracción social, apatía pasiva; N6 falta de espontaneidad y fluidez de la conversación) en el screening y durante un período de rodaje (lead-in). Además, se requería que los pacientes no tuvieran un cambio $\geq 25\%$ en el cociente de medias en la puntuación PANSS-N desde el screening (numerador) hasta el final del período de rodaje (denominador)².

2º Criterios de exclusión: a) Cualquier trastorno del eje I del DSM-IV-TR actual distinto de la esquizofrenia; b) historia de no haber obtenido respuesta con risperidona a un episodio psicótico; c) haber estado tratándose con risperidona en las 6 semanas previas al screening; d) condición inestable determinada por el investigador; e) puntuación >19 en la PANSS-P; o f) cambio $\geq 25\%$ en el cociente de medias en la puntuación PANSS-P desde el screening (numerador) hasta el final del período de rodaje (denominador). Para asegurar que las mejoras en los síntomas negativos no fueron secundarias a las mejoras en otros dominios psicopatológicos (por ejemplo, pseudoespecíficos), se excluyó a los pacientes por g) síntomas positivos (puntuación ≥ 4 en dos o más ítems de la PANSS-P: P1 delirios, P2 desorganización conceptual, P3 conducta alucinatoria, P5 grandiosidad, P6 suspicacia/prejuicio; h) síntomas depresivos moderados o severos (puntuación > 6 en la escala de depresión de Calgary para esquizofrenia); i) parkinsonismo clínicamente relevante (juzgado por el investigador juzgado, o una puntuación > 3 en la suma de los ocho primeros elementos de escala de Simpson-Angus).

D) VARIABLES DE MEDIDA.

¹ Con estos datos debería obtenerse 299 por grupo.

² En la PANSS se considera Margen de No Inferioridad (MNI) un 25% [Rosenheck R, Lin H. Assessment of non-inferiority of perphenazine and three second generation antipsychotics in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2014 Jan;202(1):18-24.]

1º Variable primaria: Cambio en la puntuación de la PANSS-N (de síntomas negativos) entre el inicio y el final de la semana 26.

2º Variables secundarias: Puntuaciones en las siguientes escalas: a) PANSS-P (de síntomas positivos) y PANSS-PG (de psicopatología general); PANSS-P; b) PSP: Personal and Social Performance Scale (Escala de funcionamiento personal y social); c) SAS: Simpson-Angus Scale (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus), y d) CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, por bloques de 4 (no especifica los criterios).

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí (la recibieron a través de sistema de voz interactivo).

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control:

Grupo de intervención: Cariprazina, 230 pacientes.

Grupo de control: Risperidona, 230 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Con este tamaño de muestra, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas y clínicas, como mostramos en la **tabla 1**.

Tabla 1: Características socio-demográficas y clínicas en el inicio (baseline), expresadas en Nº (%) ó Media (DE).

	Grupo Cariprazina, n= 230	Grupo Risperidona, n= 230	Valor de p
Edad, años	40,2 (DE 10,5)	40,7 (DE 11,2)	0,623
Varones	124/230 (53,91%)	140/230 (60,87%)	0,131
Raza blanca	221/230 (96,09%)	217/230 (94,35%)	0,382
Peso corporal, Kg	80,14 (DE 16,7)	77,54 (DE 17,17)	0,100
Tiempo desde el diagnóstico de esquizofrenia hasta este estudio, años	11,98 (DE 8,14)	12,96 (DE 9,17)	0,226

Nº de exacerbaciones agudas previas a la entrada en el estudio

Menos de 5	148/230 (64,35%)	126/230 (54,78%)	0,037
5 a 10	61/230 (26,52%)	79/230 (34,35%)	0,068
11 a 15	11/230 (4,78%)	20/230 (8,7%)	0,094
Más de 15	10/230 (4,35%)	5/230 (2,17%)	0,189

Puntuaciones en las escalas diagnósticas

PANSS-N	27,7 (DE 2,6)	27,5 (DE 2,4)	0,39
PANSS-P	8,7 (DE 2,7)	8,6 (DE 2,6)	0,69
PSP	48,8 (DE 10,9)	47,1 (DE 10,7)	0,09
CDSS	0,7 (DE 1,2)	0,9 (DE 1,3)	0,09
SAS ítems del 1 al 8	0,3 (DE 0,7)	0,3 (DE 0,7)	1,00

CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia). **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia); **PSP:** Personal and Social Performance Scale (Escala de funcionamiento personal y social). **SAS:** Simpson-Angus Scale (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus).

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí. **¿Y para los que asignan los eventos y/o puntúan las escalas diagnósticas?:** Aunque no se especifica, consideramos que puede estar oculta por la frase “enmascarado para los investigadores”.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: El tratamiento con medicaciones psicotrópicas adicionales no estaba prohibida, salvo unas pocas excepciones (preespecificadas en el protocolo).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 26 semanas más 2 semanas adicionales Mediana 16,5 meses (IQR, 7,6 a 21,8).

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1. Abandonos del tratamiento: No se encontró diferencia entre los 52/227 (22,91%) del grupo de cariprazina frente a los 52/229 (22,71%) del grupo de risperidona, $p=0,959$.

2. Abandonos del tratamiento por efectos adversos: Hubo un moderado número, aunque sin diferencias entre los 22/227 (9,69%) frente a los 25/229 (10,92%); $p=0,667$.

3. Pérdidas: Fueron similares las 2/227 (0,88%) frente a 1/229 (0,44%); $p=0,557$.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar, tomando la población que tuvo al menos una puntuación con la PANSS-N.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados en salud:

1. Nº que reduce $\geq 30\%$ la puntuación PANSS-N en las 26 semanas: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de cariprazina, pues hubo 113/227 (49,78%) pacientes frente a 83/229 (36,24%) en el grupo de risperidona; RR 1,37 (1,11-1,7); RAR -13,54% (-22,62% a -4,76%); NNT -7 (-21 a -4); y potencia 82,97%.

2. Nº que reduce $\geq 20\%$ la puntuación PANSS-N en las 26 semanas: No lo consideramos porque se considera clínicamente relevante cuando es $> 25\%$.

Mostramos los resultados en la **tabla 2**.

2º Resultados de variables intermedias (escalas) y/o de laboratorio:

1. Cambio entre el inicio y la semana 26 en la PANSS-N. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de cariprazina, con un cambio promedio de -8,63 (DE 4,82) frente a un cambio promedio de -7,16 (DE 5,15) en el grupo de risperidona; Diferencia de Medias mediante ANCOVA **-1,48 (-2,38 a -0,57)**, y d de Cohen 0,29 (0,11 a 0,48), cuyo tamaño del efecto es pequeño. Sin embargo, la diferencia no fue clínicamente relevante, porque la reducción relativa es del **17%** ($-7,16 / -8,63 = 0,83$; y $1 - 0,83 = 0,17 = 17\%$), que está dentro del Margen de No Inferioridad.

2. Cambio entre el inicio y la semana 26 en la PANSS-P, PANSS-psicopatología general y Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia. No se encontraron diferencias significativas en los cambios promedios. Esto nos indica que la supuesta mejora en los síntomas negativos no es a expensas de una mejora de los síntomas positivos de la PANSS-P, ni en la mejora de la depresión de la escala de Calgary.

3. Cambio en la Escala de Funcionamiento Personal y Social entre el inicio y la semana 26. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de cariprazina en las áreas

de Autocuidado [-0,20 (-0,34 a -0,06)], Actividades sociales habituales [-0,35 (-0,50 a -0,20)] y Relaciones personales y sociales [-0,24 (-0,37 a -0,10)]. Estos cambios son modestos, porque la validación de García-Portilla³ obtuvo las siguientes diferencias de puntuación en relación con su respectiva sensibilidad al cambio: **Muchísimo mejor**: -34 puntos; **Mucho mejor**: -15,7; **Levemente mejor**: -8,4; **Sin cambios**: 0,4; **Levemente peor**: 3,7; **Mucho peor**: 3.

Mostramos los resultados en la **tabla 3**.

3º Efectos adversos: En 26 semanas de seguimiento más 2 de extensión de seguridad no hubo muertes atribuibles a los fármacos.

Efectos adversos graves (“serious”)⁴: No se detectaron diferencias entre los 5/230 (2,17%) en cariprazina frente a los 7/230 (3,04%) en risperidona; $p=0,559$.

Efectos adversos extrapiramidales incluyendo acatisia e inquietud: No se detectaron diferencias entre los 33/230 (14,35%) en cariprazina frente a los 29/230 (12,61%); $p=0,58$.

Mostramos con más detalle éstos y otros en la **tabla 4**.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CONFLICTO DE INTERESES y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. El laboratorio Gedeon Richter, financiador del estudio, participó en el diseño, recolección (a través de sitios contratados de investigadores clínicos), análisis, interpretación de los datos, y envío para su publicación. Németh, el investigador principal y Laszlovszky tienen solicitada la patente de cariprazina. Todos los investigadores declaran pagos de Gedeon Richter y una distribución de pagos adicionales de otros 15 laboratorios farmacéuticos.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí, Sí. ¿Y para los que asignan los eventos y/o puntúan las escalas diagnósticas?: Aunque no se especifica, consideramos que puede estar oculta por la frase “enmascarado para los investigadores”.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: Sí.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por: **1)** Tamaño de la muestra pequeño. **2)** Como criterio de inclusión consideran que los pacientes, en el período de rodaje (lead-in), deben tener un cambio de menos del 25% en la PANSS, porque este es el margen considerado NO RELEVANTE CLÍNICAMENTE; sin embargo, no aplican esta premisa en los resultados finales, cuya diferencia entre grupos en la PANSS-N fue 17%. **3)** No

³ García-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bescaran MT, Guzmán-Quilob C, Bobes J. Validación de la versión española de la Escala de Funcionamiento Personal y Social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable o inestable. Rev Psiquiatr Salud Ment Barc 2011;4(1):9-18.

⁴ EA "serious": ocasiona la muerte, incapacidad, amenaza de la vida u hospitalización (o su prolongación).

pueden descartarse riesgos de sesgos de información por el dominio de los datos (diseño, recolección, análisis, interpretación de los datos, y envío para su publicación) del laboratorio. **4)** Los riesgos de conflictos de intereses de todos los investigadores (pagos de 16 laboratorios), y la solicitud de patente de cariprazina de Németh, el investigador principal.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Entre el inicio y el final del estudio, los cambios en la PANSS-N fueron de -8,6 puntos en el grupo de cariprazina y de -7,1 puntos en el grupo de risperidona. Al comparar ambos cambios en la puntuación, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa a favor de cariprazina de -1,48 (-2,38 a -0,57) puntos. Sin embargo, esta diferencia no es clínicamente relevante, pues el porcentaje de cambio, que es del 17% ($8,6-7,1 / 8,6 = 17\%$), no alcanza el 25%, que es el considerado cambio clínicamente relevante. En términos de tamaño del efecto, éste es pequeño, porque la *d* de Cohen es 0,30.

Ahora bien, en el **Nº de pacientes que reduce $\geq 30\%$ la puntuación de la PANSS-N** en 6 meses, hay una diferencia estadísticamente significativa entre el 49,78% en el grupo de cariprazina frente al 36,24% en el grupo de risperidona, y esto no es a expensas de más mejora en los síntomas positivos (porque los cambios en la PANSS-P en ambos grupos son similares), ni tampoco por más mejora en los síntomas depresivos (porque los cambios en la Escala de Calgary en ambos grupos son similares).

VI. CONCLUSIONES DEL ENSAYO CLÍNICO.

Con una calidad de evidencia moderada, **para individuos de 40 años (DE 10) con diagnóstico de esquizofrenia y predominio de síntomas negativos, según DSM-IV, y puntuación 27,5 en la PANNS-N y 8,5 en la PANSS-P**, después de 26 semanas tras en monoterapia:

1) **Se encontró diferencia estadísticamente significativa** entre: **a)** el 49% de individuos que reduce $\geq 30\%$ en la PANSS-N en el grupo de cariprazina y el 36% en el grupo de risperidona; **b)** la diferencia entre ambos grupos en sus respectivos cambios antes-después en la PANSS-N, que fue -8,6 puntos en el grupo de cariprazina frente a -7,1 puntos en el grupo de risperidona, si bien el porcentaje de este cambio, que es el 17%, no alcanza el 25% de cambio clínicamente relevante; y **c)** los cambios en las puntuaciones de Autocuidado, Actividades sociales habituales y Relaciones personales y sociales, de la Escala de Funcionamiento Social y Personal, si bien estos cambios son modestos.

2) **No se encontró una diferencia estadísticamente significativa** entre: **a)** el 14,3% de efectos adversos extrapiramidales incluyendo acatisia e inquietud en el grupo de cariprazina y el 12,6% en el grupo de risperidona; y **b)** los cambios en las escalas PANSS-P, PANSS de psicopatología general, y Escala de Depresión de Calgary.

Aunque este estudio ha mostrado únicamente que cariprazina es una opción de segunda línea cuando risperidona no alcanza una mejora clínicamente relevante ($>25\%$) en la PANNS-N, el pequeño tamaño de la muestra, el corto tiempo de seguimiento como para evaluar la eficacia y los efectos adversos a medio y largo plazo, y las demás limitaciones señaladas al estimar la validez, no permiten hacer recomendaciones GRADE para perfiles de pacientes más amplios, complejos y polimedicados, ni para períodos mayores de 6 meses. Pero los resultados sí llevan a recomendar continuar con más estudios que permitan conocer los beneficios y daños añadidos a medio y largo plazo, cuando estos pacientes no puedan mejorar con fármacos u otras terapias no farmacológicas.

Tabla 2: Tasa de respondedores en la semana 26 que reducen $\geq 20\%$ y 30% desde el inicio en la puntuación de la PANSS negativa.

	Nº (%), Grupo de cariprazina; n= 227	Nº (%), Grupo de risperidona; n= 229	Cálculo por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Nº que reduce $\geq 20\%$ #	157/227 (69,16%)	133/229 (58,08%)	1,19 (1,04-1,37)	-11,08% (-19,92% a -2,49%)	-9 (-40 a -5)	68,95%
Nº que reduce $\geq 30\%$ #	113/227 (49,78%)	83/229 (36,24%)	1,37 (1,11-1,7)	-13,54% (-22,62% a -4,76%)	-7 (-21 a -4)	82,97%

En la PANSS se considera Margen de No Inferioridad (MNI) un 25% [Rosenheck R, Lin H. Assessment of non-inferiority of perphenazine and three second generation antipsychotics in chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2014 Jan;202(1):18-24.]

Tabla 3: Puntuaciones en las escalas y cuestionarios desde el inicio hasta la semana 26.

	Medias				Porcentaje de los cambios
	Grupo de cariprazina; n= 227	Grupo de risperidona; n= 229	Diferencia de los cambios (IC 95%), ANCOVA	valor de p	
Escala PANSS-N (negativos)					
En el inicio	27,7 (DE 2,6)	27,5 (DE 2,4)			
Cambio entre el inicio y la semana 26.	-8,63 (DE 4,82)	-7,16 (DE 5,15)	-1,48 (-2,38 a -0,57)	0,002	-17,0%
Escala PANSS-P (positivos)					
En el inicio	8,7 (DE 2,7)	8,6 (DE 2,6)			
Cambio entre el inicio y la semana 26.	-1,4 (DE 3,16)	-1,41 (DE 2,42)	0,01 (-0,52 a 0,54)	0,970	0,7%
Escala PANSS-psicopatología general					
Cambio entre el inicio y la semana 26.	-7,14 (DE 6,18)	-6,42 (DE 6,36)	-0,72 (-1,86 a 0,43)	0,221	
PSP: Personal and Social Performance Scale (Escala de Funcionamiento Personal y Social)					
Autocuidado	-0,7 (DE 1,05)	-0,5 (DE 1,06)	-0,20 (-0,34 a -0,06)	0,044	
Actividades sociales habituales	-0,95 (DE 1,05)	-0,6 (DE 1,06)	-0,35 (-0,50 a -0,20)	0,000	
Relaciones personales y sociales	-0,85 (DE 1,05)	-0,61 (DE 1,06)	-0,24 (-0,37 a -0,10)	0,016	
Comportamientos perturbadores y agresivos	-0,06 (DE 1,05)	-0,04 (DE 1,06)	-0,02 (-0,07 a 0,02)	0,840	
CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia)					
En el inicio	0,7 (DE 1,2)	0,9 (DE 1,3)			
Cambio entre el inicio y la semana 26.	-0,28	-0,22	-0,06 (-0,33 a 0,21)	0,580	

Tabla 4: Efectos adversos (EA), expresados en N° (%).

	Grupo Cariprazina	Grupo Risperidona	Valor de p
Muertes por cualquier causa	0/230 (0%)	1/230 (0,43%)*	0,317
Abandonos del tratamiento por un EA	22/227 (9,69%)	25/229 (10,92%)	0,667
Abandonos del tratamiento por un EA graves ("serious")	5/230 (2,17%)	7/230 (3,04%)	0,559

Cualquier efecto adverso según la severidad

Leve	72/227 (31,72%)	74/229 (32,31%)	0,891
Moderado	55/227 (24,23%)	55/229 (24,02%)	0,958
Severo	7/227 (3,08%)	11/229 (4,8%)	0,346

Efectos adversos extrapiramidales relacionados con el tratamiento

EA extrapiramidales excluyendo acatisia e inquietud	33/230 (14,35%)	29/230 (12,61%)	0,58
EA extrapiramidales incluyendo acatisia e inquietud	9/230 (3,91%)	14/230 (6,09%)	0,28
Acatisia	19/230 (8,26%)	12/230 (5,22%)	0,19
BARS: Barnes Akathisia Rating Scale que era =<2 en baseline y sube a >2 en ensayo	15/230 (6,52%)	22/230 (9,57%)	0,23
SAS: Simpson-Angus Scale que era =<3 en baseline y sube a >3 en ensayo	27/230 (11,74%)	21/230 (9,13%)	0,36

* 1 muerte por un tumor.

Glosario: EA: efectos adversos. EA "serious": ocasiona la muerte, incapacidad, amenaza de la vida u hospitalización (o su prolongación).
BARS: Barnes Akathisia Rating Scale (Escala de Puntuación de Acatisia de Barnes). **SAS:** Simpson-Angus Scale (Escala de síntomas de Parkinsonismo de Simpson-Angus).

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS EN ESTE ESTUDIO

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (Escala de Síndromes Positivo y Negativo para esquizofrenia). Evalúa el síndrome esquizofrénico desde el punto de vista dimensional (evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo y la psicopatología general de dicho trastorno) y desde el categorial (clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto, pudiendo así servir como indicador de pronóstico ya que en aquellos casos donde el predominio de los síntomas negativos supone tener una peor evolución). También sirve para evaluar cómo va actuando la medicación en cada paciente; mejora, empeora o se mantienen los síntomas.

Consta de tres escalas, la escala positiva (PANSS-P) con 7 ítems, la escala negativa (PANSS-N) con 7 ítems y la escala de psicopatología general (PANSS-PG) con 16 ítems. En total son 30 ítems, cada uno de los cuales puntúa en una escala de Likert de 1 (ausencia de síntomas) a 7 (gravedad extrema), por lo que la puntuación total va desde 30 a 210, y aunque se suele usar la puntuación total, su utilidad radica en la evaluación de las tres escalas individualmente para obtener 4 resultados:

1) Escala positiva (PANSS-P): evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal; estos son delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad. La puntuación oscila entre 7 y 49.

2) Escala negativa (PANSS-N): evalúa los déficits respecto a un estado mental normal; estos son embotamiento afectivo, retracción emocional, pobre relación, retracción social/apatía pasiva, dificultad de pensamiento abstracto, falta de espontaneidad/fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado. La puntuación oscila entre 7 y 49.

3) Escala de psicopatología general (PANSS-PG): evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico; estos son preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, inusuales contenidos del pensamiento, desorientación, atención deficiente, ausencia de juicio e introspección, trastorno de la volición, control deficiente de impulsos, preocupación y evitación social activa. La puntuación oscila entre 16 y 112.

4) Escala compuesta (PANSS-C): evalúa la predominancia de la escala positiva sobre la negativa o viceversa. La puntuación oscila entre -42 y +42 y se obtiene restando la puntuación de la escala negativa a la positiva.

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (Escala de Movimientos Involuntarios Anormales). Valora la discinesia en pacientes que reciben tratamiento con neurolépticos en siete regiones del cuerpo. Consta de 9 ítems que exploran la existencia de movimientos anormales en distintas áreas corporales. También se han desarrollado versiones de 12 ítems. Cada uno se valora mediante una escala de severidad creciente, que se puntúa de 0 a 4 (0 = sin movimientos, 1 = mínimo/límite con la normalidad, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = grave). La puntuación total es la suma de las obtenidas en cada uno de los ítems.

Movimientos faciales y orales

1. Músculos de la expresión facial (por ejemplo, movimientos de la frente, cejas, área periorbitaria, mejillas, fruncir el entrecejo, sonreír o gesticular)
2. Labios y región perioral (por ejemplo, fruncir o protruir los labios, hinchar los carrillos, chupetear)
3. Mandíbula (por ejemplo, morder, apretar la mandíbula, abrir la boca, movimientos laterales)

4. Lengua (puntuar solamente un aumento de los movimientos, tanto con la lengua fuera como dentro de la boca) **Movimientos de las extremidades**

5. Miembros superiores (brazos, muñecas, manos, dedos). No incluir temblor

6. Miembros inferiores (muslos, rodillas, piernas, dedos de los pies). No incluir acatisia **Movimientos del tronco**

7. Cuello, hombros, caderas (por ejemplo, balanceo, torsión, giros de la pelvis)

Valoración global (que va de 0 a 4)

8. Gravedad de los movimientos involuntarios

9. Incapacidad debido a los movimientos involuntarios

BARS: Barnes Akathisia Rating Scale (Escala de Puntuación de Acatisia de Barnes). Escala de 4 ítems que evalúa la presencia y gravedad de la acatisia inducida por fármacos. Las puntuaciones para cada uno de los 3 primeros ítems oscilan de 0 (ausente) a 3 (acatisia grave). El cuarto ítem es para calificar la gravedad global.

SAS: Simpson-Angus Scale (Escala de síntomas de Parkinsonismo de Simpson-Angus). Escala de 10 ítems que se utiliza para evaluar la presencia de síntomas parkinsonianos, enfocados a la rigidez y la bradicinesia, sin evaluar la rigidez subjetiva o enlentecimiento. Los ítems son evaluados con una escala de gravedad que va de 0 a 4. Los diez ítems son: 1. Marcha; 2. Caída de los brazos; 3. Rigidez de hombros; 4. Rigidez del codo; 5. Fijación de posición o rigidez de la muñeca; 6. Movimientos pendulares de las piernas; Caída de la cabeza; 8. Signo de la glabella; 9. Temblor; y 10. Salivación. Se suma la puntuación final y se divide por 10.

CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Escala de Depresión de Calgary para esquizofrenia). Es una escala para medir el nivel de depresión en los pacientes esquizofrénicos, tanto en la fase aguda como en los estadios deficitarios. Consta de 9 ítems; para los 8 primeros la propia escala facilita las preguntas para su exploración, mientras que el último es un ítem observacional para el que no se proporcionan preguntas específicas. Los ítems se puntúan según una escala tipo Likert de 4 valores de intensidad: 0, ausente; 1, leve; 2, moderado, y 3, grave. Para todos los ítems se proporcionan criterios operativos para establecer la puntuación de gravedad. Ha de ser administrada por un clínico, utilizando la técnica de entrevista estructurada, aunque se anima al entrevistador a que realice cuantas preguntas adicionales crea necesarias. El marco de referencia temporal son las 2 semanas previas, a no ser que explícitamente se estipule otro.

Interpretación: Proporciona una puntuación total de la gravedad de la depresión, que se obtiene sumando la puntuación en cada ítem (de 0 a 3). La puntuación total oscila entre 0 y 27 puntos. El punto de corte recomendado por los autores es el siguiente: 0-5 (no depresión); 6-27 (depresión).

PSP: Personal and Social Performance Scale (Escala de Funcionamiento Personal y Social). Evalúa funcionamiento del paciente en las siguientes 4 áreas: a) autocuidado; b) actividades sociales habituales, incluidos trabajo y estudio; c) relaciones personales y sociales; y d) comportamientos perturbadores y agresivos. Cada una de las áreas se puntúa desde 1 (ausente) a 6 (muy grave). Las áreas 1-3 tienen los mismos criterios operativos, mientras el área 4 tiene sus

propios criterios operativos para facilitar a los clínicos la evaluación de la gravedad de las dificultades que presenta el paciente. Mediante un algoritmo las puntuaciones se transforman en una puntuación con un intervalo de 10 puntos, que va de 1-10 (falta de autonomía para el funcionamiento básico) a 91-100 (funcionamiento excelente en las 4 áreas principales), y c) en tercer lugar, teniendo en cuenta el funcionamiento en una relación de otras 9 áreas de la vida, se elige una puntuación específica del intervalo de 10 puntos.

La validación de García-Portilla⁵ obtuvo las siguientes diferencias de puntuación en relación con su respectiva sensibilidad al cambio: **Muchísimo mejor:** -34 puntos; **Mucho mejor:** -15,7; **Levemente mejor:** -8,4; **Sin cambios:** 0,4; **Levemente peor:** 3,7; **Mucho peor:** 3.

CGI: Clinical Global Impressions Scale (Escala de Impresión Global Clínica). El clínico evalúa desde su experiencia la gravedad de la enfermedad. La puntuación oscila entre 1 y 7, puntuándose así: 1. Normal, no enfermo; 2. Dudosamente enfermo; 3. Levemente enfermo; 4. Moderadamente enfermo; 5. Marcadamente enfermo; 6. Gravemente enfermo; y 7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos.

⁵ García-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bescaran MT, Guzmán-Quilob C, Bobes J. Validación de la versión española de la Escala de Funcionamiento Personal y Social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable o inestable. Rev Psiquiatr Salud Ment Barc 2011;4(1):9-18.