

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

**Estudio CUTLASS: Efecto en la calidad de vida, reducción de síntomas y efectos adversos extrapiramidales de antipsicóticos de primera frente a segunda generación en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.**

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. 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 Oct; 63: 1079–87.

Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. 2012 May;200(5):387-92.

**ABREVIATURAS:** IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

**ESCALAS DE VALORACIÓN Y SUS PUNTUACIONES** (de las que al final hacemos una descripción breve): **AIMS:** Abnormal Involuntary Movement Scale (escala de movimientos involuntarios anormales); **BAS:** Barnes Akathisia Scale (escala de acatisia de Barnes); **CGI:** Clinical Global Impressions Scale (escala de impresión global clínica); **GAF :** Global Assessment of Functioning Scale (escala de evaluación global del funcionamiento); **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia); **QLS:** Quality Life Scale (escala de calidad de vida de Heinrichs para esquizofrenia); **SAS:** Simpson-Angus Scale (escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus).

**NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS PARA LA EVALUACIÓN GRADE:** La p para la diferencia la calculamos mediante la t de Student para las variables continuas y mediante chi cuadrado de Pearson para las dicotómicas. Cuando es factible, una vez ajustadas las medias de las puntuaciones de las escalas mediante ANCOVA, nosotros calculamos la diferencia de medias mediante t de Student o test de Welch para grupos independientes. Las Odds Ratio los calculamos por el método de Woolf. 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](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls),  
[http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_cont.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls) y  
[http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/c%C3%A1lculo\\_or\\_y\\_tranformaci%C3%B3n\\_en\\_r.r.xlsx](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/c%C3%A1lculo_or_y_tranformaci%C3%B3n_en_r.r.xlsx)

### I. INTRODUCCIÓN.

Los antipsicóticos de 2ª generación (atípicos) son más caros que los antipsicóticos (típicos) de 1ª generación, pero se perciben como más eficaces, con menos efectos adversos y como más preferibles para los pacientes, quizás porque los estudios se habían planteado a corto plazo. Esta creencia comenzó a debilitarse cuando en 2005 se publicó en ensayo clínico CATIE, con 1.432 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en los que se comparó perfenazina (1ª generación) frente a olanzapina, risperidona y quetiapina (2ª generación). Tras dos años de seguimiento no se encontró diferencia entre perfenazina y los de 2ª generación en abandono o cambio del tratamiento por ineffectividad<sup>1</sup>. En 2014 se publicó un estudio post hoc que mostró asimismo la no inferioridad en la escala PANSS de perfenazina frente a los de 2ª generación<sup>2</sup>.

Pero aún quedaban incertidumbres, especialmente en la práctica clínica diaria. Por ello se diseñó y llevó a cabo el CUTLASS, un ensayo clínico pragmático sobre calidad de vida, reducción de síntomas, funcionamiento social y efectos adversos extrapiramidales en pacientes con diagnósticos de esquizofrenia que toman fármacos antipsicóticos de 1ª y 2ª generación.

### II. LO PROYECTADO.

<sup>1</sup> Lieberman JA, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.

<sup>2</sup> 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.

**A OBJETIVO:** Evaluar si los antipsicóticos de segunda generación tuvieron mejores resultados en la Escala de Calidad de Vida que los de primera generación tras 12 y 52 semanas de tratamiento y seguimiento. Un análisis post hoc tuvo el mismo objetivo con tres escalas de efectos adversos extrapiramidales.

**B) TIPO DE ESTUDIO:** Ensayo clínico abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, cegado para evaluadores de los resultados (diseño PROBE<sup>3</sup>), pragmático y multicéntrico, con 5 escuelas médicas del National Health Service. Estableciéndose una significación estadística alfa del 5%, una potencia estadística del 80%, para detectar como mínima diferencia clínicamente relevante de 5 puntos en la **Escala de Calidad de Vida**, con una desviación estándar de 13, hacen falta 107 pacientes por grupo.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
Cálculo del tamaño de muestra para una diferencia de dos medias.			
Diferencia de Medias (DM)	5		
Desv Estándar (s)	13		
c = DM / s	0,38		
Para un error alfa	0,05 => z $\alpha/2$ =	1,960	
Para un error beta	0,20 => z $\beta$ =	0,842	
n (cada grupo) =	107		
2n (total) =	214		

Para calcular el efecto los investigadores utilizan el ANCOVA, en el que la variable dependiente es la puntuación final con la Escala de Calidad de Vida, la variable independiente es el tratamiento, y las covariables para el ajuste son la puntuación en el inicio con la escala el sitio de atención médica. Para las diferencias en los efectos de las demás variables utilizan chi cuadrado de Perason (categóricas), U de Mann-Whitney (ordinales). Para el análisis Post Hoc de las tres escalas de efectos adversos extrapiramidales, previa categorización en presencia de efecto adverso sí o no, la medida de la efectividad se calcula mediante Odds Ratio.

**C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

**1º Criterios de inclusión:** Participantes de 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme; esquizoafectivo o trastorno delirante, que habían recibido atención de un médico, que consideraba la derivación a un centro especializado para cambiar su medicación por respuesta inadecuada y/o efectos adversos.

**2º Criterios de exclusión:** Abuso de sustancias, trastorno médico considerado clínicamente como la principal causa de síntomas psicóticos positivos, o historia de síndrome neuroléptico maligno.

**D) VARIABLES A MEDIR.**

**1º Variable primaria:** Puntuación con la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs para esquizofrenia, considerando los investigadores 5 puntos o más la diferencia clínicamente relevante (pero nosotros no hemos podido acceder a la referencia que citan como respaldo).

**2º Variables secundarias:** **1)** Escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia (PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia); **2)** Escala de depresión de Calgary; **3)**

<sup>3</sup> PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes): ensayo clínico aleatorizado abierto y con evaluación enmascarada para evaluación de los resultados.

Inventario de Actitudes hacia la Medicación; **4)** Escala de Evaluación Global del Funcionamiento; **5)** Escala de puntuación de efectos adversos no neurológicos con antipsicóticos.

**Para los efectos adversos extrapiramidales**, las tres siguientes: **a)** Escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus (SAS: Simpson-Angus Scale); **b)** Escala de acatisia de Barnes (BAS: Barnes Akathisia Scale); y **c)** Escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale).

Se consideró que los efectos secundarios estaban presentes en cada evaluación de acuerdo con los siguientes criterios operativos: para la acatisia, cuando el participante obtenía 2 o más en el ítem acatisia global de la BAS. Para el Parkinsonismo, cuando el participante tenía una puntuación total de 3 o más en la SAS. Para la discinesia tardía, cuando el participante tenía una puntuación de 3 en alguno de los ítems 1 a 7 de la AIMS, o una puntuación de 2 en dos de los ítems.

Los investigadores consideran que la diferencia es clínicamente relevante en estas tres escalas cuando la Odds Ratio es menor de 0,5 o mayor de 2 (pero nosotros no hemos podido acceder a la referencia que citan como respaldo).

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, por bloques permutados, para asegurarse de que el número en ambos grupos está equilibrado en cada bloque.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí (la recibieron por a través del teléfono).

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

**Grupo de intervención:** Antipsicóticos de 2ª generación, 109 pacientes.

**Grupo de control:** Antipsicóticos de 1ª generación, 118 pacientes.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, salvo en los efectos adversos como motivo de derivación para la inclusión en este ensayo clínico, porque hubo un porcentaje significativamente mayor en el grupo de 1ª generación que en el grupo de 2ª generación (26,6% vs 13,9%,  $p=0,001$ ), lo cual podría sesgar algunos resultados a favor del grupo de 2ª generación.

Todas las características en el inicio (baseline) las mostramos en extenso en la **tabla 1**.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** No, no, en virtud de su diseño PROBE. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

#### B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:** Los participantes fueron asignados al azar por medio de un servicio telefónico remoto para recibir un antipsicótico de primera o de segunda generación (excepto la clozapina). Se pidió a los médicos que trataran de mantener a los participantes en la medicación asignada al azar dentro de una práctica clínica durante al menos las primeras 12 semanas y, cambiar los medicamentos, para seleccionar otro dentro de la misma clase. Los médicos podían administrar anticolinérgicos para contrarrestar los efectos adversos extrapiramidales.

Los de 1ª generación fueron: Clorpromazina hidrocloreuro, Flupentixol, Haloperidol, Loxapina, Levomepromazina, Sulpirida, Fluoperazina clorhidrato, Zuclopentixol. Las presentaciones depot fueron: Flufenazina decanoato, Haloperidol decanoato, Pipotiazina decanoato y Zuclopentixol decanoato.

Los de 2ª generación fueron: Risperidona, Olanzapina, Amisulprida, Zotepina y Quetiapina fumarato.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** 52 semanas.

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

**4º Abandonos y pérdidas:** Hubo 11 pérdidas y 22 abandonos, pero los investigadores no informan de cuántos en cada grupo, por lo que no podemos estimar si hubo desequilibrio.

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar, con varios modelos de imputación para los datos perdidos. También se hicieron exploraciones con la población “por protocolo”, que sirvieron también de análisis de sensibilidad.

### C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:** No se encontraron diferencias clínicamente relevantes estadísticamente en la Escala de calidad de vida de Heinrichs para esquizofrenia entre ambos grupos, tal como se muestra en la **tabla 2**. Tampoco se encontraron diferencias clínicamente relevantes en los demás cuestionarios y escalas diagnósticas: a) Escala de depresión de Calgary; b) Inventario de Actitudes hacia la Medicación; c) Escala de Evaluación Global del Funcionamiento; d) Escala de puntuación de efectos adversos no neurológicos con antipsicóticos. Estos datos se muestran en la **tabla 3**.

**2º Efectos adversos extrapiramidales:** No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en las tres escalas de efectos adversos extrapiramidales: a) Escala de síntomas de parkinsonismo de Simpson-Angus (SAS: Simpson-Angus Scale); b) Escala de acatisia de Barnes (BAS: Barnes Akathisia Scale); y c) Escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale). Estos datos se muestran en la **tabla 4**.

**3º Otros efectos adversos:** Hubo 3 muertes en cada grupo. En el brazo de 1ª Generación, 2 muertes se debieron a insuficiencia cardíaca y 1 se consideró suicidio o muerte accidental (veredicto abierto). En el grupo de 2ª Generación, 2 muertes también se debieron a insuficiencia cardíaca y 1 a septicemia (en un paciente tetrapléjico).

**4º ¿Se hicieron análisis de sensibilidad?:** Sí, mediante los ajustes por covariables, los varios modelos de imputación de datos perdidos y los análisis exploratorios con la población “por protocolo”.

## IV. CONFLICTO DE INTERESES y CALIDAD DEL ESTUDIO.

**A) CONFLICTOS DE INTERESES.** El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. Los investigadores Jones, Barnes y Lewis han recibido pagos como conferenciantes y/o consultores de varios laboratorios farmacéuticos que comercializan medicamentos antipsicóticos.

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

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? **No, No (por ser un diseño PROBE).** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**

¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.  
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: Sí.

Sistema GRADE: **Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA**. Justificamos la rebaja por: **a)** el pequeño tamaño de la muestra; y **b)** no facilitar las pruebas en las que se basa la sensibilidad al cambio de 5 puntos en la escala de calidad de vida, ni la duplicación del OR en las escalas de efectos adversos extrapiramidales.

El segundo artículo no proporciona el número de pacientes de cada subgrupo en el análisis post hoc de efectos adversos extrapiramidales, pues el sencillo cálculo del OR ( $= a \times d / b \times c$ ) no coincide exactamente con alguno de los resultados que aportan, pero no hemos rebajado la calidad porque se la atribuimos al editor. En todo caso no afecta a la relevancia clínica.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A lo ya mencionado sobre el ensayo CATIE vino a sumarse el ensayo clínico que publicaron McEvoy y col en 2014, en el que tras 16,5 meses de seguimiento no encontraron diferencias en la eficacia del tratamiento (hospitalización o abandono por ineficacia) entre paliperidona palmitato (2ª generación) y haloperidol decanoato (1ª generación), ni en las escalas de parkinsonismo y discinesia. Si se encontraron diferencias en acatisia en contra del haloperidol decanoato y en el aumento de peso en contra de paliperidona palmitato<sup>4</sup>.

El estudio CUtLASS tiene entre las fortalezas a destacar el ser un estudio pragmático, más parecido a la práctica clínica habitual en occidente que otros diseños más alejados. Hay que reseñar que los médicos utilizaron haloperidol en muy pocos pacientes, lo cual arroja luz sobre la incertidumbre, pues hasta aquí varios ensayos clínicos podrían haber sesgado las diferencias entre los efectos extrapiramidales al haber utilizado dosis altas de haloperidol frente a dosis normales de antipsicóticos de 2ª generación.

El tamaño de la muestra una limitación de segundo orden, en el contexto de un complejo y ambicioso estudio de calidad. Sus investigadores recomendaron volver a aprender y a enseñar el manejo de los denominados “típicos”, en medio de la hegemonía de guías de manejo y recomendaciones de antipsicóticos que sólo incluyen los de 2ª generación.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 40,5 años (DE 11) con diagnóstico (según DSM-IV) de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, hace 13 años, y con una puntuación de 72 (DE 16) en escala PANSS, cuando la opción terapéutica sea la medicación con neurolepticos (antipsicóticos), según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil en contra** para seleccionar antipsicóticos de 2ª generación (atípicos) frente a los de 1ª generación (típicos) esgrimiendo como premisa que los de 2ª reducen más los síntomas, tienen menos efectos adversos extrapiramidales y menos efectos adversos no neurológicos que los de 1ª generación. La diferencia de precios entre ambos grupos no parece justificada por razones de beneficios y daños añadidos.

### Justificación:

**BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la Escala de Calidad de Vida de Heinrichs. Tampoco se encontraron en: a) la Escala PANSS global y subescalas PANSS positiva y negativa); b) Escala de depresión de Calgary; c) Inventario de

<sup>4</sup> Puede consultarse una evaluación GRADE de este estudio en: <http://evalmedicamento.weebly.com/formacioacuten/ensayo-clinico-para-comparar-la-efectividad-de-paliperidona-palmitato-frente-a-haloperidol-decanoato-en-el-tratamiento-de-esquizofrenia>

Actitudes hacia la Medicación; d) Escala de Evaluación Global del Funcionamiento; f) Escala de puntuación de efectos adversos no neurológicos con antipsicóticos. Tampoco se encontraron en las tres escalas de efectos adversos extrapiramidales: Escala de movimientos involuntarios anormales; Escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus SAS; y Escala de acatisia de Barnes.

**INCONVENIENTES:** Son similares en ambos.

**COSTES:** El precio de los antipsicóticos de 2ª generación es muy sustancialmente superior a los antipsicóticos de 1ª generación.

**Tabla 1: Características en el inicio (baseline)**

	Grupo 2ª Generación, Media (DE) ó Nº (%); n= 109	Grupo 1ª Generación, Media (DE) ó Nº (%); n= 118	Valor de $p$ para la diferencia
Edad, años	40,9 (DE 11,1)	40,5 (DE 11,3)	0,788
Duración de la enfermedad, años	14,4 (DE 11,2)	11,9 (DE 10,8)	0,088
Nº de admisiones previas	3,9 (DE 3,9)	3,4 (DE 4,7)	0,386
Varones	73 (66,97%)	81 (68,64%)	0,788
Etnia blanca	83 (76,15%)	87 (73,73%)	0,675
<b>Diagnósticos</b>			
Esquizofrenia	85 (77,98%)	85 (72,03%)	0,302
Esquizofreniforme	3 (2,75%)	5 (4,24%)	0,544
Esquizoafectivo	17 (15,6%)	22 (18,64%)	0,543
Trastorno delirante	4 (3,67%)	6 (5,08%)	0,604
<b>Estatus del paciente en el inicio</b>			
Parkinsonismo	61 (53%)	57 (55%)	0,928
Discinesia tardía	18 (15%)	13 (12%)	0,466
Acatisia	27 (23%)	38 (36%)	0,046
Paciente interno	43 (39,45%)	48 (40,68%)	0,850
Hospital de día	5 (4,59%)	1 (0,85%)	0,079
Ambulatorio	61 (55,96%)	69 (58,47%)	0,702
Nº en que es su primer episodio	11 (10,09%)	15 (12,71%)	0,536
No actual abuso de sustancias	84 (77,06%)	86 (72,88%)	0,468
No actual abuso de alcohol	65 (59,63%)	74 (62,71%)	0,634
<b>Razones para la derivación a este ensayo clínico</b>			
Respuesta inadecuada	59 (54,13%)	52 (44,07%)	0,130
Efectos adversos	13 (11,93%)	35 (29,66%)	0,001
Ambos	37 (33,94%)	31 (26,27%)	0,207
<b>Nº de antipsicóticos antes de la aleatorización</b>			
de 1ª generación	99 (90,83%)	108 (91,53%)	
de depot	37 (33,94%)	47 (39,83%)	
de 2ª generación	19 (17,43%)	25 (21,19%)	
Ninguno	2 (1,83%)	2 (1,69%)	
Polifarmacia antipsicóticos	15 (13,76%)	13 (11,02%)	

**Tabla 2: Puntuaciones en la Escala de Calidad de Vida de de Heinrichs para esquizofrenia, desde el inicio hasta la semana 52.**

	Grupo Antipsicóticos 2ª Generación		Grupo Antipsicóticos 1ª Generación		Diferencias de puntuación entre ambos grupos, por intención de tratar	
	Nº pacientes	Puntuación en la escala, Media (DE)	Nº pacientes	Puntuación en la escala, Media (DE)	ANCOVA (*)	ANCOVA con múltiple imputación de los datos perdidos
En el inicio (baseline)	108	43,5 (DE 20,3)	118	43,3 (DE 21,7)		
En la semana 12	87	46,6 (DE 19)	100	49,2 (DE 19,9)		
En la semana 26	87	50,4 (DE 18,8)	93	49,2 (DE 20,5)		
En la semana 52	85	51,3 (DE 19,6)	100	53,2 (21,2)	-1,7 (**)	-2,5 (**)

(\*) ANCOVA, en el que la variable dependiente es la puntuación final con la Escala de Calidad de Vida, la variable independiente es el tratamiento, y las covariables para el ajuste son la puntuación en el inicio con la escala el sitio de atención médica

(\*\*) Dado que la hipótesis de superioridad esperada es de +5 puntos entre el grupo de 2ª Generación menos el grupo de 1ª Generación, una puntuación negativa favorece al grupo de 1ª Generación, si bien -1,7 y -2,5 no se consideran clínicamente relevante, porque la relevancia clínica sería a partir de una diferencia de -5.



**Tabla 3: Puntuaciones en los Cuestionarios y Escalas Diagnósticas, desde el inicio hasta la semana 52.**

	Grupo Antipsicóticos 2ª Generación		Grupo Antipsicóticos 1ª Generación		Diferencias entre ambos grupos ANCOVA
	Nº pacientes	Puntuación, Media (DE)	Nº pacientes	Puntuación, Media (DE)	
<b>PANSS TOTAL (*)</b>					
En el inicio (baseline)	109	71,3 (DE 16,5)	118	72,9 (DE 17,2)	
En la semana 52	86	66,2 (DE 17,5)	99	64,6 (DE 15,1)	<b>2,2</b>
<b>PANSS subescala positiva</b>					
En el inicio (baseline)	109	15,5 (DE 5,4)	118	15,9 (DE 5,9)	
En la semana 52	86	14,0 (DE 5,3)	99	13,9 (DE 4,5)	
<b>PANSS subescala negativa</b>					
En el inicio (baseline)	109	20,0 (DE 6,5)	118	20,6 (DE 6,9)	
En la semana 52	86	18,2 (DE 6,1)	99	17,3 (DE 5,8)	
<b>PANSS subescala general</b>					
En el inicio (baseline)	109	35,8 (DE 9,5)	118	36,4 (DE 8,8)	
En la semana 52	86	34,0 (DE 9,4)	99	33,3 (DE 8,1)	
<b>Escala de evaluación global de funcionamiento (#)</b>					
En el inicio (baseline)	108	42,7 (DE 13,6)	118	45,6 (DE 14,9)	
En la semana 52	85	52,3 (DE 13,9)	100	52,4 (13,3)	<b>0,1</b>
<b>Escala de depresión de Calgary (*)</b>					
En el inicio (baseline)	108	6,9 (DE 5,2)	118	6,6 (DE 5,0)	
En la semana 52	83	5,0 (DE 3,9)	98	4,2 (DE 3,8)	<b>0,5</b>
<b>Inventario de actitudes hacia la medicación (*)</b>					
En el inicio (baseline)	108	10,6 (DE 10,6)	117	8,2 (DE 11,5)	
En la semana 52	81	14,4 (DE 10,1)	96	10,9 (DE 11,6)	<b>1,3</b>
<b>Escala de síntomas parkinsonismo de Simpson-Angus (*)</b>					
En el inicio (baseline)	104	4,2 (DE 4,6)	115	4,4 (DE 5,2)	
En la semana 52	80	3,2 (DE 3,7)	94	3,0 (DE 3,9)	<b>0,2</b>
<b>Escala de acatisia de Barnes (*)</b>					
En el inicio (baseline)	107	3,2 (DE 2,6)	118	2,4 (DE 3,0)	
En la semana 52	81	2,0 (DE 2,7)	95	1,5 (DE 2,4)	<b>0,01</b>
<b>Escala de movimientos involuntarios anormales [AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale] (*)</b>					
En el inicio (baseline)	107	1,8 (DE 3,3)	118	1,7 (DE 2,9)	
En la semana 52	81	1,8 (DE 3,3)	95	2,3 (DE 4,5)	<b>-0,2</b>
<b>Total de las 3 escalas previas (para efectos adversos extrapiramidales) (*)</b>					
En el inicio (baseline)	104	9,0 (DE 7,8)	115	8,5 (DE 7,3)	
En la semana 52	80	7,1 (DE 6,3)	94	6,8 (DE 6,7)	<b>-0,2</b>
<b>Escala de puntuación de efectos adversos no neurológicos con antipsicóticos (*)</b>					
En el inicio (baseline)	103	15,6 (DE 9,6)	117	14,6 (9,3)	
En la semana 52	82	12,5 (DE 8,4)	95	10,8 (DE 7,7)	<b>1,1</b>
(*) Las puntuaciones altas en esta escala significan un peor resultado. Una diferencia positiva entre ambos grupos significa que los participantes del grupo de 1ª Generación van mejor.					
(#) Las puntuaciones altas en esta escala significan un mejor resultado. Una diferencia negativa entre ambos grupos significa que los participantes del grupo de 1ª Generación van mejor.					

**Tabla 4: Efectos adversos extrapiramidales con antipsicóticos de 1ª y 2ª generación a las 12 y 52 semanas, estratificados por síntomas emergentes y aliviados de síntomas.**

	Grupo 2ª Generación (%), n= 109	Grupo 1ª Generación (%), n= 118	OR (IC 95%)	Valor de p para la diferencia
<b>Síntomas emergentes (ausentes en baseline y presentes ahora)</b>				
<b>A las 12 semanas</b>				
Parkinsonismo	6%	11%	0,52 (0,19-1,43)	0,20
Discinesia tardía	8%	4%	2,09 (0,59-7,38)	0,24
Acatisia	5%	8%	0,61 (0,18-2,09)	0,42
<b>A las 52 semanas</b>				
Parkinsonismo	6%	8%	0,73 (0,25-2,2)	0,58
Discinesia tardía	8%	8%	1 (0,35-2,88)	1,00
Acatisia	5%	5%	1 (0,26-3,85)	1,00
<b>Aliviados de síntomas (presentes en baseline y ausentes ahora)</b>				
<b>A las 12 semanas</b>				
Parkinsonismo	13%	13%	1 (0,44-2,29)	1,00
Discinesia tardía	6%	7%	0,85 (0,3-2,42)	0,76
Acatisia	15%	11%	1,43 (0,65-3,13)	0,37
<b>A las 52 semanas</b>				
Parkinsonismo	17%	20%	0,82 (0,39-1,71)	0,59
Discinesia tardía	9%	7%	1,31 (0,49-3,55)	0,59
Acatisia	20%	14%	1,54 (0,75-3,16)	0,24

## DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS EN ESTE ESTUDIO (las puntuaciones más altas reflejan mayor gravedad)

**QLS (Quality of Life Scale): Escala de Calidad de Vida de Heinrichs para esquizofrenia:** Evalúa la afectación de funcionamiento. Originalmente, tal como sus autores indican, la QLS fue desarrollada para la evaluación de la disfunción del paciente debida al defecto esquizofrénico. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios se aplica con la intención de determinar el nivel de calidad de vida del paciente. Es heteroaplicada; y debe ser administrada por un clínico entrenado en el uso de la escala mediante una técnica de entrevista semiestructurada, cuyo marco de referencia temporal son las 4 semanas anteriores. Consta de 21 ítems que oscila entre 0 (mayor grado de disfunción en ese ítem) y 6 (normalidad), y que se agrupan en las siguientes 4 categorías o factores:

- 1) Funciones intrapsíquicas:** cognición, conciencia y afectividad (ítems 13-17, 20-21).
- 2) Relaciones interpersonales:** experiencia interpersonal y social (ítems 1-8).
- 3) Rol instrumental:** trabajo, estudio, deberes parentales (ítems 9-11).
- 4) Uso de objetos comunes y actividades cotidianas** (ítems 18-19).

El ítem 12 (satisfacción) no puntúa en ninguno de los factores.

Proporciona una puntuación global que es la suma de las puntuaciones en todos los ítems de la escala excepto el 12 de satisfacción. También proporciona puntuaciones en cada uno de los 4 factores; se obtienen sumando las puntuaciones en los ítems que los constituyen.

No existen puntos de corte. A mayor puntuación, mejor funcionamiento del paciente en esa categoría.

**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 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 (puntuación de 0 a 4, según la impresión del terapeuta al valorar los ítems 8 y 9)**

8. Gravedad de los movimientos involuntarios
9. Incapacidad debido a los movimientos involuntarios

La versión con 12 ítems, añade éstos tres:

10. Conciencia por parte del enfermo de la presencia de los movimientos involuntarios

#### **Estado dental**

11. Problemas dentales o con la dentadura postiza (0 = no; 1 = sí)
12. ¿Usa habitualmente dentadura postiza? (0 = no; 1= sí)

**BAS: Barnes Akathisia Scale (escala 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. Como suma la puntuación de todos los ítems y se divide por 10, la puntuación global va de 0 a 4.

**CDS: Calgary Depression Scale (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).