Guía de práctica clínica

para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2014 - Guía No. 29

Centro Nacional de Investigación en Evidencia
y Tecnologías en Salud CINETS

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento
e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con
esquizofrenia - 2014 Guía No. 29

ISBN: 978-958-8361-XXXXX
Bogotá. Colombia
Junio de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DÉCIMO TERCERA-PROPIEDAD INTELECTUAL "En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social" y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Ministerio de Salud y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe
Ministro de Salud y Protección Social
Fernando Ruiz Gómez
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios
Norman Julio Muñoz Muñoz
Viceministro de Protección Social
Gerardo Burgos Bernal
Secretario General
José Luis Ortiz Hoyos
Jefe de la Oficina de Calidad

Equipo técnico de apoyo

Leonardo Arregocés
Abel Ernesto González
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Óscar Ariel Barragán Ríos

Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias

Paula Marcela Arias Pulgarín
Directora General
Héctor Jaime Rendón Osorio
Subdirector General
Liliana María Zapata Bustamante
Secretaria General
Alicia Ríos Hurtado
Directora de Redes de Conocimiento
Lucy Gabriela Delgado Murcia
Directora de Fomento a la Investigación
Jaime Eduardo Castellanos Parra
Gestor del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación
Hilda Graciela Pacheco Gaitán
Seguimiento técnico e interventoría
David Arturo Ribón Orozco
Seguimiento técnico e interventoría

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Héctor Eduardo Castro Jaramillo
Director Ejecutivo
Aurelio Mejía Mejía
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud
Iván Darío Flórez Gómez
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica
Javier Humberto Guzmán
Subdirección de Implantación y Diseminación
Diana Esperanza Rivera Rodríguez
Subdirectora de Participación y Deliberación
Sandra Lucía Bernal
Subdirección de Difusión y Comunicación

Equipo técnico de apoyo
Laura Catalina Prieto
Ángela Viviana Pérez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

EQUIPO DESARROLLADOR

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Carlos Gómez Restrepo
Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística
Pontificia Universidad Javeriana
Líder de la guía
Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda
Médica psiquiatra, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental
Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora

EQUIPO METODOLÓGICO

Jenny García Valencia
Médica psiquiatra, Doctora en Epidemiología Clínica. Profesora asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
Experto temático y metodológico
Ana María De la Hoz Bradford
Médica cirujana,
Magístra en Epidemiología Clínica
Pontificia Universidad Javeriana
Experto metodológico
Álvaro Enrique Arenas Borrero
Médico psiquiatra,
Magíster en Epidemiología Clínica.
Pontificia Universidad Javeriana
Experto temático y metodológico

ASISTENTES DE INVESTIGACIÓN

Mauricio José Ávila Guerra
Médico Servicio Social Obligatorio
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de Investigación
Nathalie Tamayo Martínez
Médica psiquiatra, candidata a magístra Epidemiología Clínica.
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de investigación
María Luisa Arenas González
Médica cirujana,
Residente de Psiquiatría
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de investigación
Carolina Vélez Fernández
Médica cirujana,
Residente de Psiquiatría
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de investigación
Sergio Mario Castro Díaz
Médico cirujano,
Residente de Psiquiatría
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de investigación

EQUIPO TEMÁTICO

Luis Eduardo Jaramillo
Médico psiquiatra,
Máster en Farmacología.
Profesor Universidad
Nacional de Colombia
Experto temático

Gabriel Fernando Oviedo Lugo
Médico psiquiatra
Profesor departamento
de Psiquiatría y Salud Mental
Pontificia Universidad Javeriana
Delegado Asociación Colombiana
de Psiquiatría
Experto temático
Ángela Vélez Traslaviña
Médica psiquiatra. Bogotá, D. C.
Delegada Asociación Colombiana
de Psiquiatría
Experta temática
Luisa Fernanda Ahunca
Médica neuropsiquiatra.
Universidad de Antioquia
Delegada Asociación Colombiana
de Psiquiatría
Experta temática

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Hoover Quitián
Economista. Magíster en Economía
Pontificia Universidad Javeriana
Coordinador
Jair Arciniegas
Economista
Pontificia Universidad Javeriana
Apoyo económico
Natalia Castaño
Economista
Pontificia Universidad Javeriana
Apoyo económico

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Natalia Sánchez Díaz
Médica y cirujana, especialista
en Psiquiatría, Magíster en Salud
Pública Internacional
Pontificia Universidad Javeriana
Desarrollador
Andrés Duarte Osorio
Médico y cirujano, especialista en Medicina
Familiar. Profesor de Medicina Familiar y
del Departamento de Medicina Preventiva y
Social. Magíster en Epidemiología Clínica.
Pontificia Universidad Javeriana
Desarrollador

EXPERTOS DE LA FUERZA DE TAREA AMPLIADA

Ana Lindy Moreno López
Docente Escuela Colombiana
de Rehabilitación.
Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
Terapeuta ocupacional
Edwin Yair Oliveros Ariza
Psicólogo
Sociedad Colombiana de Psicología
Experto temático
Maribel Pinilla Alarcón
Enfermera profesional
Asociación Colombiana de Facultades de
Enfermería

USUARIOS

Gloria Nieto de Cano
Abogada.
Presidenta
Asociación Colombiana de Personas con
Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)
Representante Población Blanco

Marisol Gómez
Bacterióloga
Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)
Representante Población Blanco
Gloria Pinto Moreno
Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)
Representante Población Blanco

EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Gerencia General
Jenny Severiche Báez
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de Gerencia
Marisol Machetá Rico
Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de Gerencia

EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA Y EDITORIAL

Ana María De la Hoz Bradford
Pontificia Universidad Javeriana
Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COMUNICACIONES

Mauricio Ocampo Flórez
Pontificia Universidad Javeriana
Pedro Mejía Salazar
Pontificia Universidad Javeriana
Carlos Prieto Acevedo
Pontificia Universidad Javeriana
Marisol Machetá Rico
Pontificia Universidad Javeriana
Jenny Severiche Báez
Pontificia Universidad Javeriana
Paola Andrea Velasco Escobar
Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Rodrigo Pardo Turriago
Universidad Nacional de Colombia
Luz Helena Lugo Agudelo
Universidad de Antioquia

REVISORES EXTERNOS

Pendiente
Universidad Pendiente

OTROS COLABORADORES

Agradecemos la contribución de las siguientes personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía.

Agradecemos la colaboración o apoyo en diferentes procesos del desarrollo de la guía a:

Carlos Alberto Palacio Acosta
Médico psiquiatra,
Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Universidad de Antioquia, Director Editor de la Revista
Colombiana de Psiquiatría.
Universidad de Antioquia
Alexander Pinzón
Médico psiquiatra.
Magíster Epidemiología.
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Omar Felipe Umaña
Residente de Psiquiatría
Pontificia Universidad Javeriana

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS), mediante contrato 467 de 2012, suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), institución que otorgó el apoyo económico y efectuó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de *guías de práctica clínica* en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía (GDG) de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo y las personas que participaron en la revisión externa hicieron una declaración de conflictos de interés.

Plan de actualización

Se recomienda a las entidades financiadoras ejecutar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC, según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y de que este depende de la evidencia o información en que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que el proceso de actualización no se realice en un tiempo mayor de tres años a partir de la fecha de publicación del presente documento y circunscribir la metodología a la versión vigente de la *Guía metodológica*, cuando el ente gestor lo considere.

Contenido

Fuente de financiación **9**

Derechos de autor **9**

Declaración de independencia editorial **9**

Plan de actualización **10**

Contenido **11**

Siglas y acrónimos **18**

Presentación general de las guías de práctica clínica **21**

SECCIÓN I

Resumen ejecutivo **27**

1. Preguntas clínicas y recomendaciones **27**

1.1. Evaluación diagnóstica complementaria del paciente adulto con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos 27

1.2. Tratamiento de la fase aguda del adulto con esquizofrenia con antipsicóticos 30

1.3. Tratamiento farmacológico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación 33

1.4. Estrategias para la prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos 34

1.5. Tratamiento psicofarmacológico de mantenimiento para el paciente adulto con esquizofrenia 36

1.6. Tratamiento psicofarmacológico de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito 38

1.7. Tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales en fase aguda y de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia 39

1.8. Modalidades de atención para el adulto con esquizofrenia 40

1.9. Seguimiento clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia 42

Introducción **48**

1. Antecedentes 48

2. Marco conceptual 49

2.1. Definición de esquizofrenia *49*

2.2. Epidemiologia *49*

2.3. Factores de riesgo ... *49*
2.4. Historia natural, curso y pronóstico de la enfermedad ... *50*
2.5. Diagnóstico ... *52*
2.6. Comorbilidades psiquiátricas ... *53*
2.7. Tratamiento ... *56*
2.8. Costos de la enfermedad ... *56*
3. Justificación de la *Guía* ... 58
3.1. Política de salud mental de Colombia ... *58*
Referencias ... 59

Alcances y objetivos ... 65

1. Objetivos ... 65
1.1. General ... *65*
1.2. Específicos ... *65*
2. Alcances ... 65
2.1. Población ... *66*
2.2. Ámbito asistencial ... *66*
2.3. Aspectos clínicos centrales ... *67*

Metodología ... 68

1. Marco conceptual ... 68
2. Aspectos generales ... 69
2.1. Diseño ... *69*
3. Etapa preparatoria ... 70
3.1. Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador ... *70*
3.2. Declaración de conflictos de interés ... *72*
3.3. Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria ... *73*
4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica ... 74
4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica ... *74*
4.2. Formulación de preguntas clínicas ... *75*
4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta ... *77*
5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica ... 78
5.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes ... *78*
5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones ... *79*
6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica ... 85
7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica ... 85

7.1. Socialización *85*
7.2. Revisión externa *86*
8. Participación de los implicados 86
8.1. Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica *86*
8.2. Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador *87*
Referencias 88

Recomendaciones 89

1. Evaluación diagnóstica complementaria del paciente adulto con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos. 89
1.1. Formulación del problema *89*
1.2. Formulación de las recomendaciones *127*
Referencias *133*
Apéndice 1.1 ..... *142*
2. Tratamiento de la fase aguda del adulto con esquizofrenia con antipsicóticos (AP) 143
2.1. Formulación del problema *143*
2.2. Formulación de las recomendaciones *220*
Referencias *234*
Apéndice 2.1 ..... *241*

3. Tratamiento farmacológico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación 243

Formulación del problema 243
Fundamentación 243
Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia 248
Formulación de las recomendaciones 254
Recomendaciones 255
Requisitos estructurales 256
Referencias 257
Apéndice 3.1 259
Apéndice 3.2 259

Estrategias para la prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos 263

Formulación del problema 263
Fundamentación 263
Protocolo de revisión de la literatura 267

Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia 270
Formulación de las recomendaciones 280
Referencias 284

Tratamiento psicofarmacológico para el mantenimiento del paciente adulto con esquizofrenia 287

Formulación del problema 287
Protocolo de revisión de la literatura 289
Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia 298
Formulación de las recomendaciones 311
Recomendaciones 313
Referencias 316

4. Manejo de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito 322

4.1. Formulación del problema 322
4.2. Formulación de las recomendaciones 359
Referencias 363
Apéndice 6.1 366

7. Tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales en fase aguda y de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia 369

a. Formulación del problema 369
Referencias 457

8. Modalidades de atención para el adulto con esquizofrenia 471

Formulación del problema 471
Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia 479
Formulación de las recomendaciones 487
Recomendaciones 489
Requisitos estructurales 490
Vigencia de la recomendación 490
Recomendaciones de investigación 490
Referencias 491
Apéndice 8.1 495

9. Seguimiento clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia 501

9.1. Formulación del problema 501

9.2. Formulación de las recomendaciones 503
Referencias 507

Anexos 508

Anexo 1. Descripción del proceso de búsqueda y evaluación de guías 509
Anexo 2. Perfiles de calidad de GRADE 518
Referencias 816
Anexo 2.1. Tablas de evidencia protocolo de recomendación 1 822
Anexo 2.2. Forest Plot protocolo 7 847
Anexo 3. Reporte y evaluación de conflictos de interés 879
Anexo 3.1 890
Anexo 4. Criterios diagnósticos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) de esquizofrenia 897
Anexo 5. Reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC 901
Anexo 6. Matriz de agregación y calificación de opiniones de los procesos de socialización 905

SECCIÓN II

Análisis de costo-efectividad de los antipsicóticos en la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos o la recurrencia y el mantenimiento con menos efectos adversos en Colombia 914
Resumen 914
Lista de siglas y abreviaturas 915
Introducción 916
Priorización de preguntas y recomendaciones 917
Pregunta de evaluación económica 921
Objetivo 921
Revisión de la literatura de evaluaciones económicas 921

Metodología 927

5.1. Tipo de evaluación económica 927
5.2. Población objeto de estudio 927
5.3. Comparadores 927
5.4. Contexto y Lugar 929
5.5. Perspectiva 929
5.6. Horizonte temporal 930
5.7. Efectividad 930

5.8 Uso de recursos y costos 937
5.9 Tasa de descuento 945
5.10 Modelamiento 945
5.11 Supuestos del modelo 946
5.12 Variabilidad e incertidumbre 947

6. Análisis de resultados 948

6.1 Análisis de costo-efectividad 948
6.2 Resultados del análisis de incertidumbre 951
6.3 Análisis de sensibilidad probabilístico 961

7. Discusión 968

7.1 Resumen de resultados 968
7.2 Limitaciones del estudio 968
7.3. Futuras investigaciones 969

8. Conclusiones 969

Referencias 970
Declaración de conflictos de interés 975
Fuentes de financiación 975

Anexos 976

Anexo 1. Herramienta 5-E. Revisión de la literatura sobre EE 976
Anexo 2. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996 980
Anexo 3. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos 986
Anexo 4. Herramienta 11-E. Formato estándar para reportar el marco y la documentación técnica del modelo 996

SECCIÓN III

Barreras, facilitadores e indicadores: recomendaciones para la difusión, diseminación, adopción e implementación de las GPC para el manejo de adultos con diagnóstico esquizofrenia 1001

1. Introducción 1001
2. Definición de términos utilizados referentes a implementación 1001
3. Objetivos 1002
4. Alcance 1003

5. Identificación de barreras y facilitadores para la GPC_Esquizofrenia 1003
6. Priorización de las recomendaciones de GPC_Esquizofrenia 1006
7. Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas 1009
8. Implementación específica para la GPC_esquizofrenia 1012
9. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC_Esquizofrenia 1014
10. Evaluación GLIA 1017
Referencias 1017

GLOSARIO 1020

Siglas y acrónimos

ACPEF	Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares
ADAPTE	Colaboración internacional de investigadores, desarrolladores de guías e implementadores de guías
AGREE	Del inglés Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHRQ	Del inglés Agency for Healthcare Research and Quality
AP	Antipsicóticos
APA	Del inglés American Psychiatric Association
APG	Antipsicóticos de primera generación
APS	Atención primaria en salud
ASG	Antipsicóticos de segunda generación o atípicos
ATP-A-III	Adult Treatment Protocol-Adapted III
AVAC	Años de vida ajustados con calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BZD	Benzodiacepina
CAS	Del inglés Community Adaptation Scale
CDC	Del inglés Centers for Disease Control and Prevention
CGI-I	Del inglés Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Del inglés Clinical Global Impression-Severity
CIE-10	*Clasificación internacional de enfermedades*, 10.ª ed.
CINETS	Centro de Investigación y Evaluación de Tecnologías en Salud
COLCIENCIAS	Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación
CSQ-8	Del inglés Client Satisfaction Questionnaire (de 8 ítems)
DE	Desviación estándar
DECB	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DM	Diferencia de medias
DME	Diferencia de medias estandarizada
DMP	Diferencia de medias ponderadas (en inlgés WMD: *weighted mean difference*)
DSM	Del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EA	Eventos adversos
ECA	Experimento clínico aleatorizado
EE	Evaluación económica
EEG	Electroencefalograma
EKG	Electrocardiograma

EPS	Entidad prestadora de servicios de salud
ES	Error estándar
FDA	Del inglés Food and Drug Administration
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GIN	Del inglés Guidelines international network
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Del inglés Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRUPO-EE	Grupo de evaluaciones económicas
GSDS	Del inglés Groningen Social Disabilities Schedule
HR	Del inglés *hazard ratio*, razón de riesgos
IC	Intervalo de confianza
IAM	Infarto agudo de miocardio
IDF	International Diabetes Federation
IM	Intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPS	Institución prestadora de salud
IV	Intravenoso
kg	Kilogramos
LR	Del inglés *likelihood ratio*, razón de probabilidad
MANSA	Del inglés Manchester Short Assessment of Quality of Life
MBE	Medicina basada en la evidencia
MD	Médico
MSPS	Ministerio de Salud y la Protección Social
mg	Miligramos
ml	Mililitros
N (o n)	Tamaño de la población o número de sujetos participantes
NA	No se aplica
NCEP	National Cholesterol Education Program
NGCH	Del inglés National Guidelines Clearinghouse
ND	No hay dato
NICE	Del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NNT	Número necesario por tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud

OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Del inglés *odds ratio*, riesgo indirecto o razón de suertes
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PBO	Placebo
PECOT-R	Participante, exposición, comparación, *outcome* (desenlace), tiempo, recursos
POS	Plan Obligatorio de Salud
PUJAV	Pontificia Universidad Javeriana
QLS	Del inglés *quality of life scale*
QTc	Segmento QT del electrocardiograma corregido
RME	Razón de mortalidad estandarizada
RDI	Razón de densidad de incidencia (en inglés *rate ratio*)
ROR	Odds Ratio de Reporte
RR	Riesgo relativo
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SBAS	Del inglés Social Behaviour Assessment Schedule
SEP	Síntomas extrapiramidales
SF-36	Encuesta de salud SF-36
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIGN	Del inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC	Sistema nervioso central
SUCRA	Surface Under the Cumulative Ranking curve
TAB	Trastorno afectivo bipolar
TAC	Tomografía axial computarizada
TCC	Terapia cognitivo-conductual
TIC	Tecnologías de la información y la comunicación
UA	Universidad de Antioquia
UNAL	Universidad Nacional de Colombia
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
XR	Presentación de liberación prolongada

Presentación general de las guías de práctica clínica

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano, que ha sido un paso gigantesco y positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable, es indispensable asegurar el recaudo y la administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que, además, el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados con los recursos disponibles.

Aun en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo y se maximicen las fuentes de financiación, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por lo tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a las intervenciones y el uso de estas, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia, al seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto en cuidados personales de salud (clínicos) como en intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación, y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias, y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información, y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia, entre 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, por medio de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de "pautas de manejo" que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, por medio de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo, económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la "pauta".

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos, entonces, debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero, entonces, ¿cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer, sino por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes, sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad*, *guías de práctica clínica*).

En este sentido, no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir qué se incluye, cuándo, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También, debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud, sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria, es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia productiva: El SGSSS debería privilegiar en su plan de beneficios intervenciones con probada eficacia y seguridad. En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe optar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, además de las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para la toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido), debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria, hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste, y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de guías de práctica clínica (GPC) basadas en evidencia sí puede modelar la práctica. Las GPC son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios.

Analizando la historia mundial, la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud es la contención de costos. No obstante, rápidamente se cae en la cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales, aumenta el riesgo de desenlaces desfavorables y, eventualmente, el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas. Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales,

para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en "hacer bien las cosas", es decir, protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

"Hacer bien las cosas" probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980, se centró en "hacer las cosas beneficiosas". Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie con buenos resultados debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y, de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si, por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor) pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada qué cosas "son más beneficiosas".

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra, entonces, en "hacer bien" (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que "hacen bien" (intervenciones con evidencia científica de que aportan más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como "aseguramiento de calidad basado en evidencia" y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GPC pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autorregulación profesional del personal sanitario. En la medida en que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, si no a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud), y la Asociación Colombiana de Psiquiatría, con el fin de garantizar productos de altísima calidad y que den respuesta a las necesidades del país.

Carlos Gómez-Restrepo Director del Proyecto GPC Pontificia Universidad Javeriana	**Luz Helena Lugo** Directora del Proyecto GPC Universidad de Antioquia	**Rodrigo Pardo Turriago** Director del Proyecto GPC Universidad de Antioquia

Sección I

Resumen ejecutivo

La guía brinda estrategias basadas en la evidencia que le permitirán al personal de salud evaluar, tratar y realizar la rehabilitación psicosocial inicial a pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

La guía da recomendaciones sobre los métodos de evaluación diagnóstica complementarios, intervenciones terapéuticas y estrategias iniciales de rehabilitación psicosocial para la atención clínica del paciente con diagnóstico de esquizofrenia por parte de equipos y servicios de salud mental (MD psiquiatras, MD generales o familiares, psicólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeras y trabajadores sociales), usuarios finales de la guía, para el tratamiento ambulatorio y hospitalario. Podrá ser un documento de consulta para profesionales de la salud ante la sospecha diagnóstica de esquizofrenia.

Aborda los siguientes aspectos del manejo clínico:

- **Aspecto 1.** Evaluación diagnóstica complementaria del paciente con diagnóstico de esquizofrenia.
- **Aspecto 2.** Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: incluye el manejo farmacológico para el control de los síntomas en fase aguda y de mantenimiento (poscrisis y estable).
- **Aspecto 3.** Rehabilitación psicosocial inicial del paciente con diagnóstico de esquizofrenia: incluye las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y modalidades de atención para la recuperación funcional.

1. Preguntas clínicas y recomendaciones

1.1. Evaluación diagnóstica complementaria del paciente adulto con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos

Pregunta 1.1. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos que se les deben practicar a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia al inicio del tratamiento farmacológico y durante el seguimiento del tratamiento?

Recomendación 1.1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico. La evaluación debe incluir como mínimo las pruebas enumeradas en el cuadro 1.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.2. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos (AP) deben ser evaluados con los estudios enumerados en el cuadro 1 y en la periodicidad establecida.

Recomendación fuerte.

Cuadro 1. Variables fisiológicas o estudios paraclínicos que deben realizarse en el adulto con diagnóstico de esquizofrenia

Estudio	Periodicidad
Perímetro abdominal	Al inicio del tratamiento Cada tres meses durante el primer año Del segundo año en adelante dos veces al año
Glicemia en ayunas	Al inicio del tratamiento A los tres meses si hay cambio en el tratamiento Cada seis meses para pacientes jóvenes menores de 45 años Anual para mayores de 45 años
Perfil lipídico (colesterol total LDL, HDL y triglicéridos)	Al inicio del tratamiento Cada seis meses para AP atípicos Control anual para otros AP
EKG	Al inicio del tratamiento Y una vez al año
Hemograma	Al inicio del tratamiento * Recomendación específica para clozapina
Transaminasas	Según instrucciones de uso de los diferentes fármacos

Punto de buena práctica clínica 1.1. De acuerdo con la clínica del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia, el médico (MD) puede solicitar otros estudios paraclínicos.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 1.3. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben manejo farmacológico con clozapina deben tener un seguimiento con hemograma así:

- Antes de iniciar el tratamiento (como a todos).
- Semanal durante los tres primeros meses.
- Mensual hasta el año.
- Cada seis meses a partir de un año.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.1. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia en tres cuadros hemáticos sucesivos una disminución progresiva de los leucocitos, el médico debe realizarle un hemograma cada 72 horas hasta que aumente el recuento.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.2. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm^3, suspenda la clozapina.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.3. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia a los que se les suspendió la clozapina por leucopenia, el médico debe continuarle el seguimiento hematológico cada 72 horas hasta que aumente el recuento.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.4. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, remita a un hospital que cuente con especialista en medicina interna si en cualquier hemograma el recuento de leucocitos es menor de 2.000 células/mm^3.

Recomendación fuerte.

1.2. Tratamiento de la fase aguda del adulto con esquizofrenia con antipsicóticos

Pregunta 2.1. ¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

Pregunta 2.2. ¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

Recomendación 2.1. Se recomienda prescribir un antipsicótico a todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, bajo la supervisión de un MD psiquiatra.

Recomendación fuerte.

Nota a la recomendación 2.1. La supervisión idealmente debe ser presencial; si no es posible, se puede realizar de forma virtual o telefónica (telemedicina).

Punto de buena práctica clínica 2.1. Al prescribir un antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos, el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos, la condición clínica del paciente, el antecedente de respuesta previa a antipsicóticos y las preferencias del paciente.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 2.2. En el momento de prescribir el antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos, el médico debe considerar los siguientes efectos adversos potenciales (en orden alfabético):

- Agranulocitosis (clozapina)
- Aumento de peso (olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona)
- Convulsiones (clozapina)
- Disquinesia tardía (haloperidol, risperidona)

- Hiperprolactinemia (haloperidol, risperidona, paliperidona, amisulprida*)
- Prolongación del QTc (ziprasidona, amisulprida)
- Riesgo de desarrollar diabetes (olanzapina y clozapina)
- Síndrome metabólico (clozapina y olanzapina*)
- Síndrome neuroléptico maligno (principalmente haloperidol*; las manifestaciones para los AP de segunda generación pueden ser diferentes)
- Síndromes extrapiramidales agudos: distonía aguda, acatisia y parkinsonismo (haloperidol principalmente, risperidona, paliperidona, ziprasidona)
- Somnolencia o sedación (clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, haloperidol, risperidona)

Nota a la recomendación 2.2. A pesar de que existen otros efectos adversos potenciales de los antipsicóticos que fueron tenidos en cuenta durante diferentes etapas del desarrollo de la guía, el GDG consideró que los anteriores son críticos para la toma de decisiones frente al manejo farmacológico de los pacientes con esquizofrenia (ver cuadro de seguimiento paraclínico).

* Para estos medicamentos no se encontró evidencia sobre el efecto señalado, pero fueron indicados por expertos clínicos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.3. Se sugiere que el médico escoja para la primera línea de tratamiento farmacológico de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad entre los siguientes antipsicóticos orales (en orden alfabético): amisulprida, olanzapina, paliperidona o risperidona.

Recomendación débil.

Recomendación 2.3.1. Solamente el médico psiquiatra puede considerar el uso de la Clozapina entre las opciones de primera línea de tratamiento para la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.3.2. La prescripción de la Clozapina debe estar condicionada a la posibilidad de realizar el seguimiento hematológico recomendado que incluye la toma y la lectura del estudio.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.4. Después de las opciones de primera línea para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia se sugieren como otras opciones farmacológicas los antipsicóticos orales de la siguiente lista (en orden alfabético): aripiprazol, haloperidol, quetiapina o ziprasidona.

Recomendación débil.

Recomendación 2.5. No se recomienda el uso de olanzapina y clozapina como tratamiento inicial en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia y que tengan factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión, sobrepeso o diabetes.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.6. Aunque todos los antipsicóticos tienen una influencia sobre el intervalo QT del electrocardiograma, específicamente no se recomienda el uso de Amisulprida o Ziprasidona en pacientes con antecedente conocidos de arritmia cardiaca o prolongación del QTc.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.7. No se recomienda el uso de Clozapina en pacientes con antecedentes conocidos de discrasias sanguíneas o convulsiones.

Recomendación fuerte.

Puntos de buena práctica clínica adicionales

Sobre la prescripción

- Inicie con la dosis más baja del rango autorizado y titule lentamente aumentando la dosis dentro del rango terapéutico de acuerdo con las especificaciones para cada medicamento.
- Es deseable la prescripción de la dosis terapéutica efectiva mínima para todos los antipsicóticos.

- Antes de cambiar un antipsicótico considere que el tiempo de respuesta es de cuatro a seis semanas en las dosis máximas toleradas.

Sobre la información al paciente

- ✓ Provea información al paciente y su cuidador sobre los beneficios y el perfil de riesgos de cada medicamento.
- ✓ Discuta con el paciente y su cuidador las terapias no prescritas (incluyendo las alternativas) que él o ellos deseen usar: beneficios, riesgos y posibles interferencias con el efecto terapéutico de la medicación.
- ✓ Discuta sobre la posible interferencia del consumo de: alcohol, tabaco, drogas ilícitas y otras medicaciones prescritas y no prescritas con el efecto terapéutico del antipsicótico.

Sobre el registro en la historia clínica

El tratamiento con antipsicóticos debe ser registrado en la historia clínica del paciente incluyendo la siguiente información:

- ✓ Indicación del tratamiento
- ✓ Justificación de dosis fuera del rango terapéutico establecido
- ✓ Cambios en los síntomas y en el comportamiento, los efectos colaterales, la adherencia y la condición física del paciente
- ✓ Justificación para continuar, cambiar o detener la medicación.

1.3. Tratamiento farmacológico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación

Pregunta 3.1. ¿Cuál es la intervención farmacológica más efectiva para el manejo de la conducta violenta o la agitación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

Recomendación 3.1. A Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que presentan agitación psicomotora o agresividad y que no respondan a las medidas de persuasión se les debe dar manejo farmacológico parenteral.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.2. Para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación, se recomienda cualquiera de las siguientes alternativas de primera línea: haloperidol más benzodiacepina parenteral, benzodiacepina parenteral sola o haloperidol solo.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.3. En instituciones que cuenten con psiquiatra las 24 horas se puede considerar el uso de Olanzapina IM como medicamento de primera línea para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación débil.

Recomendación 3.3.1. No se recomienda el uso combinado de Olanzapina IM con benzodiacepinas para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.4. En instituciones que cuenten con psiquiatra las 24 horas se puede considerar el uso de Ziprasidona IM como medicamento de segunda línea para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación débil.

1.4. Estrategias para la prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos

Pregunta 4.1. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para prevenir los efectos adversos agudos más frecuentes (acatisia, distonía, parkinsonismo, somnolencia y aumento de peso) por el uso de los antipsicóticos?

Pregunta 4.2. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para tratar los efectos adversos agudos (acatisia, distonía, parkinsonismo y aumento de peso) más frecuentes de los antipsicóticos?

Recomendación 4.1. En el adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta un incremento de peso por encima del límite de IMC de 25 kg/m^2 secundario al uso de antipsicóticos, se recomienda acompañamiento psicoterapéutico y por nutricionista para el manejo del sobrepeso.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.2. Para pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con sobrepeso a quienes se les haya realizado una intervención para manejo de peso y no hayan respondido a esta terapia, se sugiere considerar el inicio de metformina.

Recomendación débil.

Recomendación 4.3. Para pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con sobrepeso a los que las estrategias de 4.1 y 4.2 no hayan dado resultado, se sugiere el cambio en el manejo antipsicótico a uno de menor riesgo de presentar incremento de peso.

Recomendación débil.

Recomendación 4.5. No se recomienda prescribir betabloqueadores para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.6. Para el tratamiento de la acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere la disminución de la dosis del antipsicótico e iniciar manejo con benzodiacepinas tipo lorazepam.

Recomendación débil.

Recomendación 4.7. Para el tratamiento de la distonía inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere la utilización de biperideno 5 mg IM o trihexifenidilo 5 mg por vía oral en caso de presentar distonía aguda secundaria a antipsicóticos.

Recomendación débil.

Recomendación 4.8. Para el tratamiento del parkinsonismo inducido por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, se recomienda disminuir la dosis del antipsicótico.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.9. Para el tratamiento del parkinsonismo inducido por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere el uso de 2 a 4 mg día de biperideno o el uso de difenhidramina 50 mg una vez al día.

Recomendación débil.

Recomendación 4.10. Si el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia presenta efectos extrapiramidales que no mejoran a pesar las intervenciones recomendadas (4.6 a 4.9), se recomienda el cambio de antipsicótico.

Recomendación fuerte.

1.5. Tratamiento psicofarmacológico de mantenimiento para el paciente adulto con esquizofrenia

Pregunta 5.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico que previene mejor la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia?[1]

[1] En el proceso de elaboración del protocolo y formulación de la recomendación, la pregunta original tenía entre los desenlaces: "…***mantiene al paciente con menos síntomas negativos".*** Se modificó y se excluyó porque se priorizaron los desenlaces críticos para la toma de decisiones y este desenlace fue excluido de los prioritarios.

Recomendación 5.1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre en un estado posterior a la crisis aguda o con enfermedad estable debe recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.2. Para el tratamiento en la fase de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda al médico continuar con el antipsicótico seleccionado en la fase aguda, siempre y cuando el paciente lo tolere y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.2.1. Para los adultos con diagnóstico de esquizofrenia que vienen recibiendo tratamiento farmacológico con alguno de los antipsicóticos a los cuales no se les hizo recomendación para fase aguda (asenapina, levomepromazina, sulpiride o trifluoperazina) se sugiere continuar con el tratamiento establecido, siempre y cuando se encuentren estables clínicamente y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este.

Recomendación débil.

Recomendación 5.3. Se recomienda al médico considerar los siguientes riesgos, en particular en el momento de definir la continuidad o el cambio de antipsicótico:

- Desarrollo de diabetes
- Desarrollo de disquinesia tardía
- Presencia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Desarrollo de síndrome metabólico
- Incremento de peso

Recomendación fuerte

Recomendación 5.4. No se recomienda el uso de estrategias de dosificación intermitente de forma rutinaria para el tratamiento de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.5. El médico psiquiatra puede considerar bajar la dosis del antipsicótico teniendo en cuenta consideraciones especiales derivadas del contexto clínico y sociofamiliar del paciente, siempre y cuando los riesgos no sobrepasen los beneficios.

Recomendación débil.

1.6. Tratamiento psicofarmacológico de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito

Pregunta 6.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito?

Pregunta 6.1.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico de depósito más efectivo y seguro?

Recomendación 6.1. Se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales.

Recomendación fuerte.

Recomendación 6.2. Se sugiere el uso de los antipsicóticos de depósito para el manejo de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia cuando el paciente los prefiera.

Recomendación débil.

Recomendación 6.3. No se recomienda prescribir antipsicóticos de depósito en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 6.4. Si el médico y el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia han optado por los antipsicóticos de depósito para la fase de mantenimiento, se sugiere escoger entre los siguientes antipsicóticos de depósito:

- Paliperidona
- Risperidona
- Flufenazina
- Haloperidol
- Pipotiazina

Recomendación débil

Punto de buena práctica 6.1. Las primeras prescripciones de un antipsicótico de depósito deben ser realizadas por un MD psiquiatra.

Punto de buena práctica clínica.

1.7. Tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales en fase aguda y de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia

Pregunta 7.1. ¿Para las personas mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia cuáles son las estrategias psicoterapéuticas o psicosociales iniciales efectivas para mejorar los desenlaces tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Recomendación 7.1. A los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia se les debe ofrecer manejo psicoterapéutico según sus características clínicas y necesidades, las cuales se determinan mediante la evaluación clínica.

Recomendación fuerte.

Recomendación 7.2. Entre las modalidades psicoterapéuticas para el manejo de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda ofrecer psicoeducación, terapia cognitivo-conductual, entrenamiento en habilidades sociales e intervenciones familiares.

Recomendación fuerte.

Recomendación 7.3. Se sugiere la terapia ocupacional para el manejo del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en el contexto hospitalario o en el ambulatorio en el marco de las modalidades de atención recomendadas en esta *Guía* (ver recomendaciones de la pregunta 8.1).

Recomendación débil.

1.8. Modalidades de atención para el adulto con esquizofrenia

Pregunta 8.1. ¿Cuáles son las modalidades de atención efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Recomendación 8.1. Se recomienda que el manejo de los pacientes con esquizofrenia se haga primordialmente mediante modalidades de prestación de servicios de salud que tengan una base comunitaria y que cuenten con un grupo multidisciplinario liderado por el médico psiquiatra, el cual trabaja de manera coordinada e integrada. El grupo debe estar constituido al menos por:

- Psiquiatra
- Enfermero profesional
- Psicólogo
- Trabajador social
- Terapeuta ocupacional
- Agente comunitario

y debe establecer objetivos de tratamiento específicos basados en las características de cada paciente.

Recomendación fuerte.

Recomendación 8.2. Las modalidades de atención que se pueden ofrecer para la atención del adulto con diagnóstico de esquizofrenia son:

8.2.1. "Atención asertiva comunitaria" ("Assertive community treatment").

Recomendación fuerte.

8.2.2. "Equipos de resolución en crisis y tratamiento en casa" si tiene red de apoyo familiar adecuada.

Recomendación fuerte.

8.2.3. "Manejo intensivo de caso" para pacientes que presentan múltiples recaídas.

Recomendación fuerte.

8.2.4. "Equipos de salud mental comunitaria".

Recomendación débil.

8.2.5. "Hospital día transicional y para crónicos".

Recomendación débil.

Recomendación 8.3. No se recomienda usar la modalidad hospital día en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

1.9. Seguimiento clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia

9.1. ¿Cuáles son las recomendaciones de seguimiento clínico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento?

9.1.1. ¿Cada cuánto se debe hacer control clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentra en tratamiento?

9.1.2. ¿Cuándo se debe remitir al paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento a un nivel superior de complejidad o a un especialista?

9.1.3. ¿Cuándo se debe hospitalizar a un paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia?

Punto de buena práctica 9.1. Tanto en la evaluación inicial como en las de seguimiento clínico del adulto con esquizofrenia, el médico debe evaluar los siguientes aspectos clínicos adicionales:

- Hábitos tóxicos
- Factores y comportamientos sexuales de riesgo
- IMC (peso y talla)
- Presión arterial y frecuencia cardiaca
- Revisión del tratamiento (efectos adversos, problemas adicionales)

Punto de buena práctica clínica.

Punto de buena práctica 9.2. Si el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia se encuentra hospitalizado, se le debe realizar un control diario por psiquiatría.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 9.1. Para el control por psiquiatra del adulto con diagnóstico de esquizofrenia, si se encuentra en fase aguda y es atendido de forma ambulatoria, se recomienda hacer un control semanal por seis semanas y luego cada quince días hasta completar dos meses. Posterior a esto el seguimiento puede ser cada mes hasta completar seis meses (24 semanas).

Recomendación fuerte.

Recomendación 9.2. Se recomienda que luego de seis meses de la fase aguda los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que están estables sean vistos por un psiquiatra por lo menos cada tres meses.

Recomendación fuerte.

Punto de buena práctica 9.3. Para las diversas intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales se determinará la frecuencia de seguimiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con el criterio clínico.

Punto de buena práctica clínica.

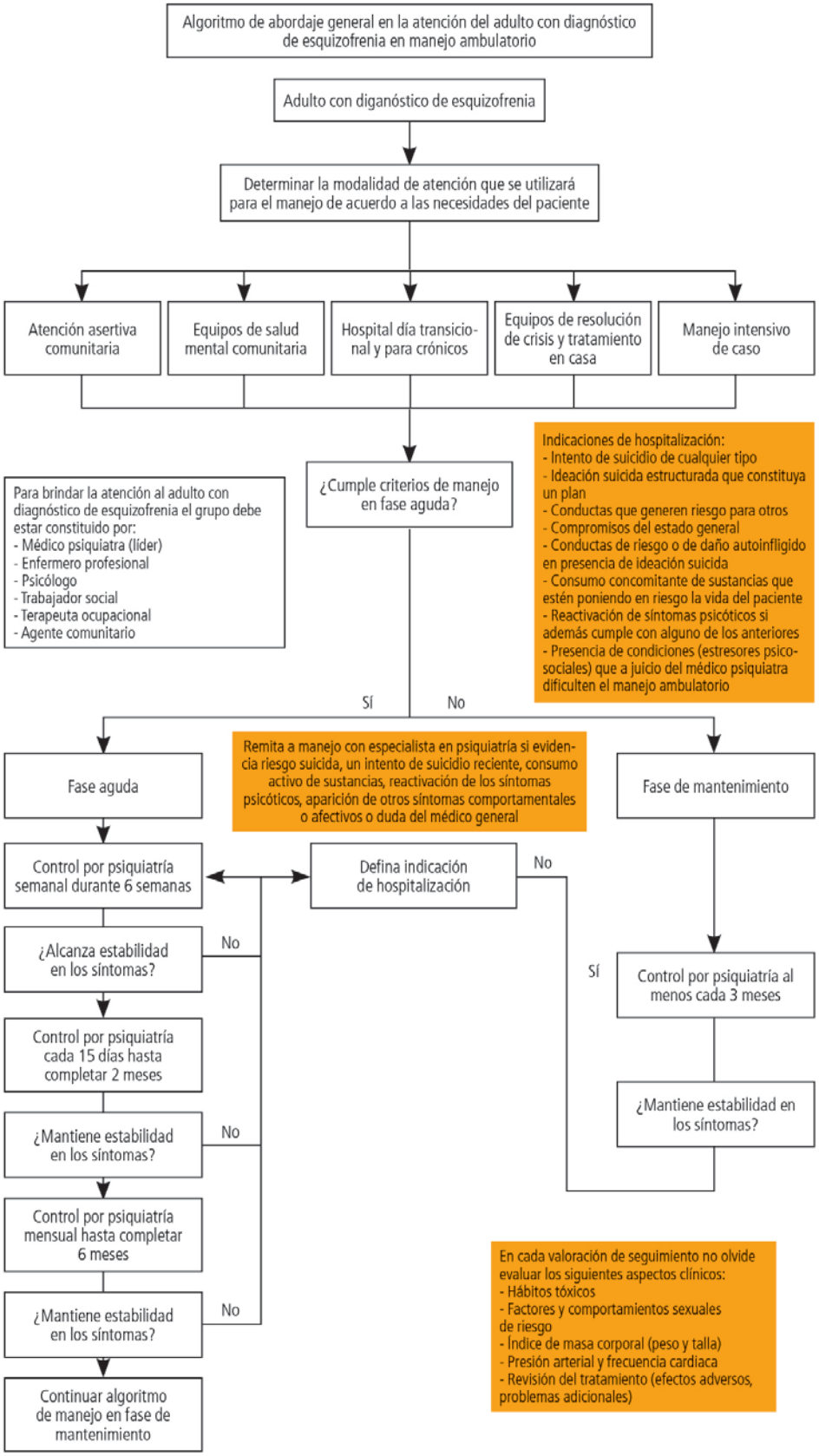
Punto de buena práctica 9.4. Las indicaciones de remisión a especialista en psiquiatría cuando el adulto con diagnóstico de esquizofrenia está en fase de mantenimiento y es manejado por un MD general son las siguientes: identificación de riesgo suicida –un intento de suicidio reciente–, consumo activo de sustancias o reactivación de los síntomas psicóticos.

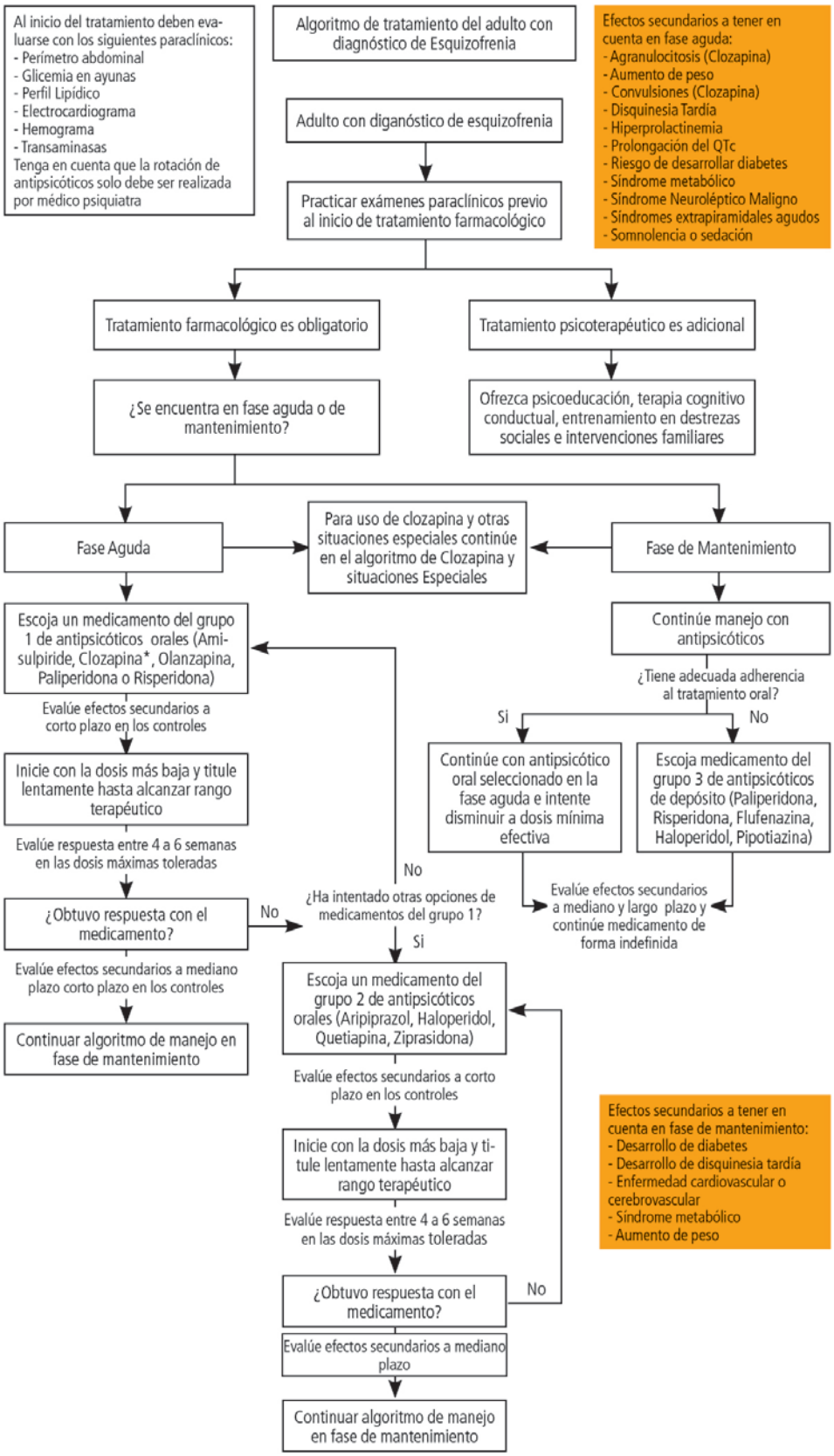
Punto de buena práctica clínica.

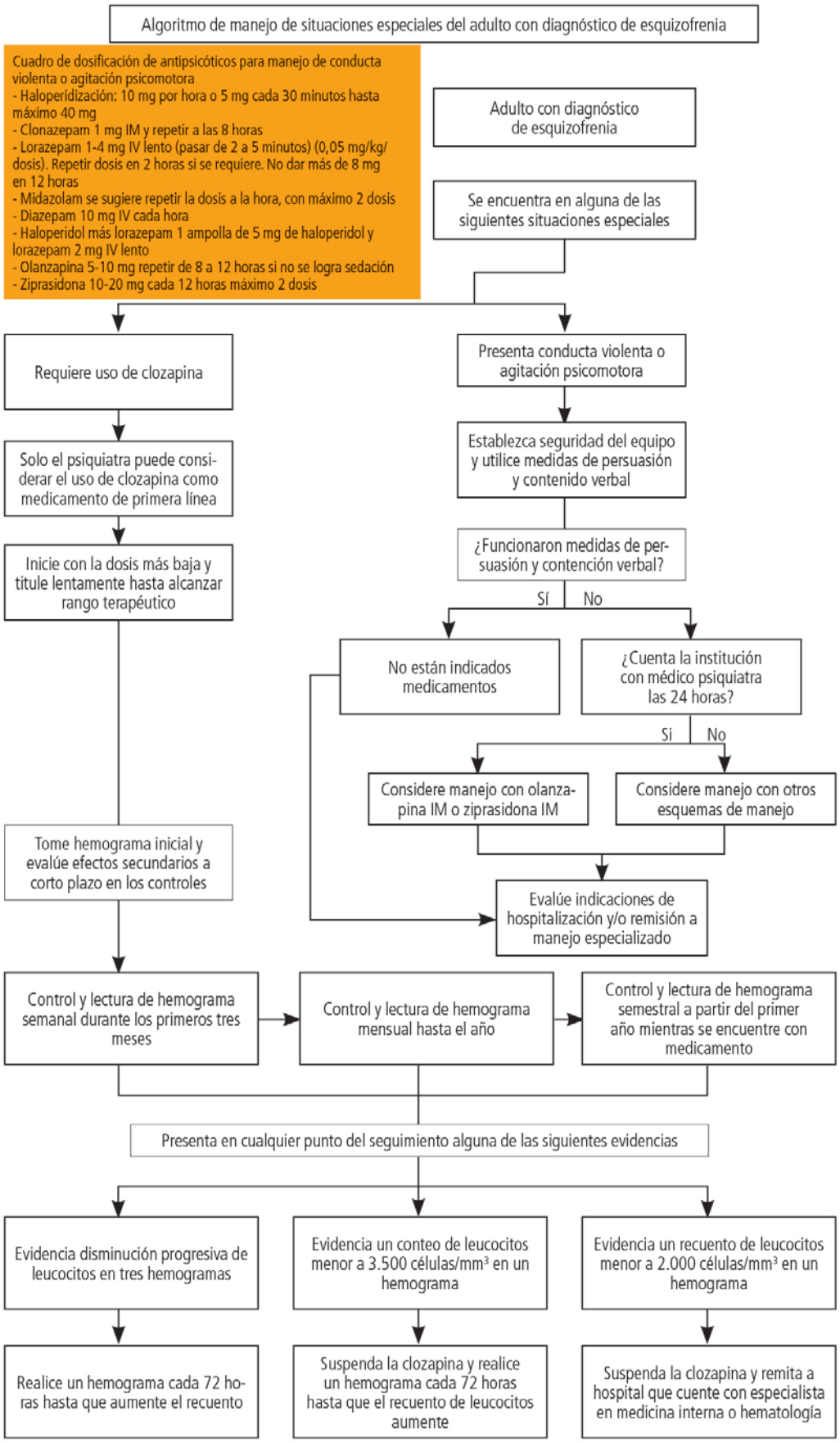
Punto de buena práctica 9.5. Las indicaciones de hospitalización del adulto con diagnóstico de esquizofrenia son:

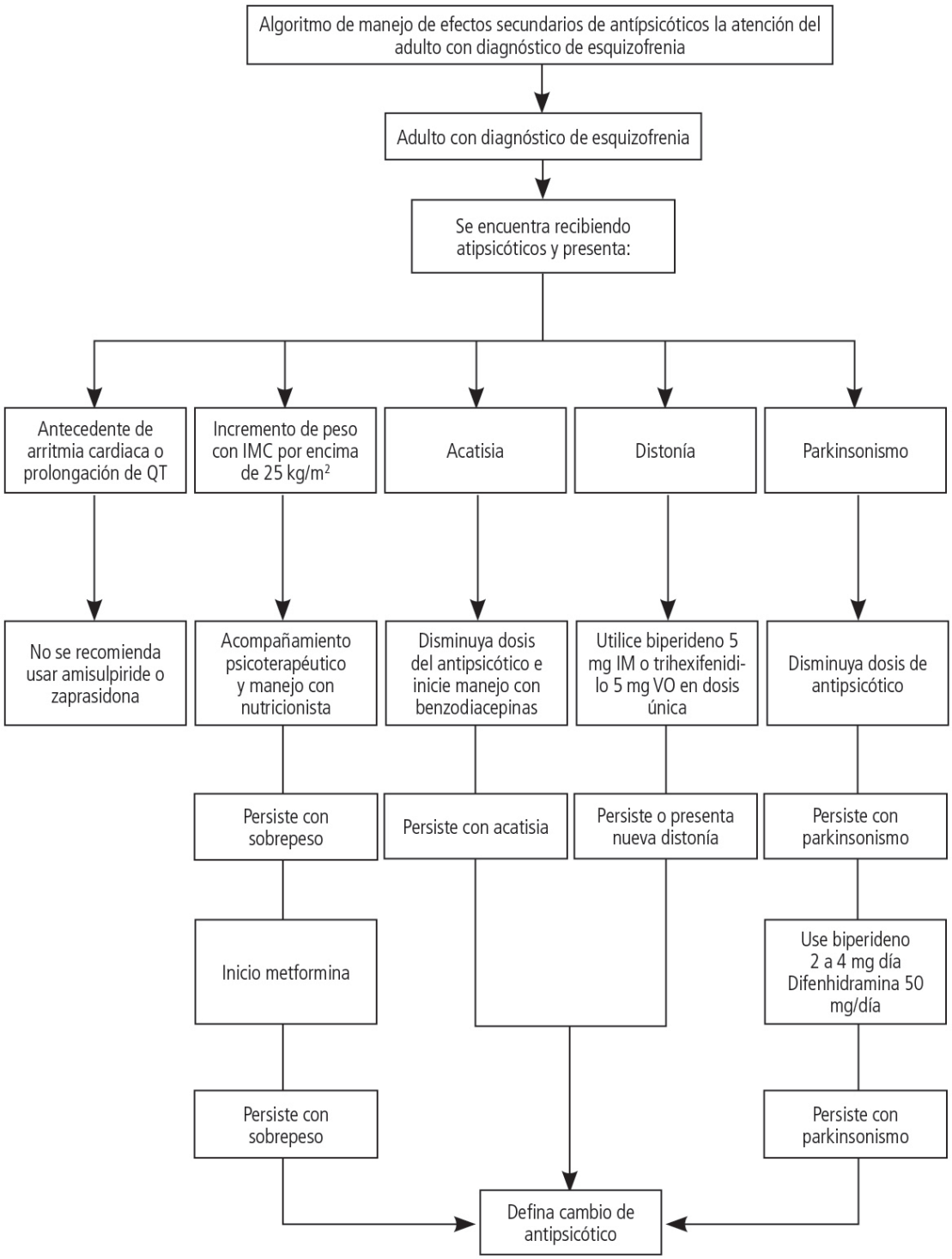
- Intento de suicidio de cualquier tipo
- Ideación suicida estructurada que constituya un plan
- Conductas que generen riesgo para otros
- Compromiso del estado general (inanición, deshidratación, desnutrición)
- Conductas de riesgo o de daño autoinfligido en presencia de ideación suicida
- Consumo concomitante de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente
- Reactivación de síntomas psicóticos si además cumple con alguno de los anteriores
- Presencia de condiciones (estresores psicosociales) que a juicio del MD psiquiatra dificulten el manejo ambulatorio (por ejemplo: paciente sin red de apoyo, o víctima de violencia intrafamiliar, abuso, negligencia u otros).

Punto de buena práctica clínica


Algoritmo de abordaje general en la atención del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en manejo ambulatorio
Adulto con diganóstico de esquizofrenia
Determinar la modalidad de atención que se utilizará para el manejo de acuerdo a las necesidades del paciente
Atención asertiva comunitaria
Equipos de salud mental comunitaria
Hospital día transicio-nal y para crónicos
Equipos de resolución de crisis y tratamiento en casa
Manejo intensivo de caso
¿Cumple criterios de manejo en fase aguda?
Para brindar la atención al adulto con diagnóstico de esquizofrenia el grupo debe estar constituido por:
- Médico psiquiatra (líder)
- Enfermero profesional
- Psicólogo
- Trabajador social
- Terapeuta ocupacional
- Agente comunitario
Indicaciones de hospitalización:
- Intento de suicidio de cualquier tipo
- Ideación suicida estructurada que constituya un plan
- Conductas que generen riesgo para otros
- Compromisos del estado general
- Conductas de riesgo o de daño autoinfligido en presencia de ideación suicida
- Consumo concomitante de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente
- Reactivación de síntomas psicóticos si además cumple con alguno de los anteriores
- Presencia de condiciones (estresores psico-sociales) que a juicio del médico psiquiatra dificulten el manejo ambulatorio
Sí
No
Fase aguda
Remita a manejo con especialista en psiquiatría si eviden-cia riesgo suicida, un intento de suicidio reciente, consumo activo de sustancias, reactivación de los síntomas psicóticos, aparición de otros síntomas comportamentales o afectivos o duda del médico general
Fase de mantenimiento
Control por psiquiatría semanal durante 6 semanas
Defina indicación de hospitalización
No
¿Alcanza estabilidad en los síntomas?
No
Sí
Control por psiquiatría al menos cada 3 meses
Control por psiquiatría cada 15 días hasta completar 2 meses
¿Mantiene estabilidad en los síntomas?
¿Mantiene estabilidad en los síntomas?
No
Control por psiquiatría mensual hasta completar 6 meses
¿Mantiene estabilidad en los síntomas?
No
Continuar algoritmo de manejo en fase de mantenimiento
En cada valoración de seguimiento no olvide evaluar los siguientes aspectos clínicos:
- Hábitos tóxicos
- Factores y comportamientos sexuales de riesgo
- Índice de masa corporal (peso y talla)
- Presión arterial y frecuencia cardiaca
- Revisión del tratamiento (efectos adversos, problemas adicionales)


Al inicio del tratamiento deben evaluarse con los siguientes paraclínicos:
- Perímetro abdominal
- Glicemia en ayunas
- Perfil Lipídico
- Electrocardiograma
- Hemograma
- Transaminasas
Tenga en cuenta que la rotación de antipsicóticos solo debe ser realizada por médico psiquiatra
Algoritmo de tratamiento del adulto con diagnóstico de Esquizofrenia
Efectos secundarios a tener en cuenta en fase aguda:
- Agranulocitosis (Clozapina)
- Aumento de peso
- Convulsiones (Clozapina)
- Disquinesia Tardía
- Hiperprolactinemia
- Prolongación del QTc
- Riesgo de desarrollar diabetes
- Síndrome metabólico
- Síndrome Neuroléptico Maligno
- Síndromes extrapiramidales agudos
- Somnolencia o sedación
Adulto con diganóstico de esquizofrenia
Practicar exámenes paraclínicos previo al inicio de tratamiento farmacológico
Tratamiento farmacológico es obligatorio
Tratamiento psicoterapéutico es adicional
¿Se encuentra en fase aguda o de mantenimiento?
Ofrezca psicoeducación, terapia cognitivo conductual, entrenamiento en destrezas sociales e intervenciones familiares
Fase Aguda
Para uso de clozapina y otras situaciones especiales continúe en el algoritmo de Clozapina y situaciones Especiales
Fase de Mantenimiento
Escoja un medicamento del grupo 1 de antipsicóticos orales (Amisulpiride, Clozapina*, Olanzapina, Paliperidona o Risperidona)
Continúe manejo con antipsicóticos
¿Tiene adecuada adherencia al tratamiento oral?
Si
No
Evalúe efectos secundarios a corto plazo en los controles
Continúe con antipsicótico oral seleccionado en la fase aguda e intente disminuir a dosis mínima efectiva
Escoja medicamento del grupo 3 de antipsicóticos de depósito (Paliperidona, Risperidona, Flufenazina, Haloperidol, Pipotiazina)
Inicie con la dosis más baja y titule lentamente hasta alcanzar rango terapéutico
Evalúe respuesta entre 4 a 6 semanas en las dosis máximas toleradas
No
¿Ha intentado otras opciones de medicamentos del grupo 1?
¿Obtuvo respuesta con el medicamento?
No
Evalúe efectos secundarios a mediano y largo plazo y continúe medicamento de forma indefinida
Si
Evalúe efectos secundarios a mediano plazo corto plazo en los controles
Escoja un medicamento del grupo 2 de antipsicóticos orales (Aripiprazol, Haloperidol, Quetiapina, Ziprasidona)
Continuar algoritmo de manejo en fase de mantenimiento
Evalúe efectos secundarios a corto plazo en los controles
Efectos secundarios a tener en cuenta en fase de mantenimiento:
- Desarrollo de diabetes
- Desarrollo de disquinesia tardía
- Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Síndrome metabólico
- Aumento de peso
Inicie con la dosis más baja y titule lentamente hasta alcanzar rango terapéutico
Evalúe respuesta entre 4 a 6 semanas en las dosis máximas toleradas
¿Obtuvo respuesta con el medicamento?
No
Evalúe efectos secundarios a mediano plazo
Continuar algoritmo de manejo en fase de mantenimiento


Algoritmo de manejo de situaciones especiales del adulto con diagnóstico de esquizofrenia
Cuadro de dosificación de antipsicóticos para manejo de conducta violenta o agitación psicomotora
- Haloperidización: 10 mg por hora o 5 mg cada 30 minutos hasta máximo 40 mg
- Clonazepam 1 mg IM y repetir a las 8 horas
- Lorazepam 1-4 mg IV lento (pasar de 2 a 5 minutos) (0,05 mg/kg/dosis). Repetir dosis en 2 horas si se requiere. No dar más de 8 mg en 12 horas
- Midazolam se sugiere repetir la dosis a la hora, con máximo 2 dosis
- Diazepam 10 mg IV cada hora
- Haloperidol más lorazepam 1 ampolla de 5 mg de haloperidol y lorazepam 2 mg IV lento
- Olanzapina 5-10 mg repetir de 8 a 12 horas si no se logra sedación
- Ziprasidona 10-20 mg cada 12 horas máximo 2 dosis
Adulto con diagnóstico de esquizofrenia
Se encuentra en alguna de las siguientes situaciones especiales
Requiere uso de clozapina
Presenta conducta violenta o agitación psicomotora
Solo el psiquiatra puede considerar el uso de clozapina como medicamento de primera línea
Establezca seguridad del equipo y utilice medidas de persuasión y contenido verbal
Inicie con la dosis más baja y titule lentamente hasta alcanzar rango terapéutico
¿Funcionaron medidas de persuasión y contención verbal?
Sí
No
No están indicados medicamentos
¿Cuenta la institución con médico psiquiatra las 24 horas?
Si
No
Considere manejo con olanzapina IM o ziprasidona IM
Considere manejo con otros esquemas de manejo
Tome hemograma inicial y evalúe efectos secundarios a corto plazo en los controles
Evalúe indicaciones de hospitalización y/o remisión a manejo especializado
Control y lectura de hemograma semanal durante los primeros tres meses
Control y lectura de hemograma mensual hasta el año
Control y lectura de hemograma semestral a partir del primer año mientras se encuentre con medicamento
Presenta en cualquier punto del seguimiento alguna de las siguientes evidencias
Evidencia disminución progresiva de leucocitos en tres hemogramas
Evidencia un conteo de leucocitos menor a 3.500 células/mm³ en un hemograma
Evidencia un recuento de leucocitos menor a 2.000 células/mm³ en un hemograma
Realice un hemograma cada 72 horas hasta que aumente el recuento
Suspenda la clozapina y realice un hemograma cada 72 horas hasta que el recuento de leucocitos aumente
Suspenda la clozapina y remita a hospital que cuente con especialista en medicina interna o hematología


Algoritmo de manejo de efectos secundarios de antípsicóticos la atención del adulto con diagnóstico de esquizofrenia
Adulto con diagnóstico de esquizofrenia
Se encuentra recibiendo atipsicóticos y presenta:
Antecedente de arritmia cardiaca o prolongación de QT
Incremento de peso con IMC por encima de 25 kg/m2
Acatisia
Distonía
Parkinsonismo
No se recomienda usar amisulpiride o zaprasidona
Acompañamiento psicoterapéutico y manejo con nutricionista
Disminuya dosis del antipsicótico e inicie manejo con benzodiacepinas
Utilice biperideno 5 mg IM o trihexifenidi-lo 5 mg VO en dosis única
Disminuya dosis de antipsicótico
Persiste con sobrepeso
Persiste con acatisia
Persiste o presenta nueva distonía
Persiste con parkinsonismo
Inicio metformina
Use biperideno 2 a 4 mg día Difenhidramina 50 mg/día
Persiste con sobrepeso
Persiste con parkinsonismo
Defina cambio de antipsicótico

Introducción

1. Antecedentes

Los trastornos psiquiátricos están entre las enfermedades que causan mayor pérdida de años productivos, deterioro en la calidad de vida, aumento en el uso de los servicios de salud y de costos asociados (1). De acuerdo con la OMS, la esquizofrenia era la novena causa de años perdidos por discapacidad para las personas entre 15 y 44 años de edad en el reporte del año 2001 (2). Se han dado a conocer algunos cambios en la carga de la enfermedad; particularmente, en el reciente reporte del estudio sobre la carga global de la enfermedad se encontró que la mortalidad de la esquizofrenia disminuyó en los últimos 20 años (3).

La esquizofrenia es un trastorno mental grave e incapacitante cuyo inicio, en la mayoría de los casos, se da en la adolescencia o adultez temprana, lo que lleva a que una gran proporción de estos pacientes no logre desarrollarse personal o profesionalmente, son muchas veces incapaces de vivir independientes y tener una vida productiva. Aunque en el siglo XX existía la idea de que los pacientes con esquizofrenia tenían un curso crónico, con un inevitable deterioro o con poca opción de mejorar, desde comienzos de este siglo el reto ha sido cambiar esta concepción a una que se fundamenta en que esta enfermedad, a pesar de ser grave, si se diagnostica tempranamente, se trata de forma adecuada con un abordaje integral y multidisciplinario, podría tener mejores tasas de recuperación (4). Este difícil reto, que implica un cambio en el estigma que ha tenido la esquizofrenia, ha logrado algunos avances, como los descritos en reportes como el de Abdel-Baki y colaboradores (5), que intenta dilucidar el mito de la realidad sobre los desenlaces negativos y positivos de las personas que padecen esta enfermedad.

Otros estudios observacionales prospectivos de cohorte realizados en Europa han mostrado que un adecuado diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia puede influir en un mejor pronóstico funcional, permitiendo que entre un 38% y 44% de las personas con la enfermedad puedan alcanzar la remisión de los síntomas y entre un 4% y 10% una recuperación completa (6). Para alcanzar estos resultados o unos mejores y modificar el estigma que tiene la esquizofrenia, se requiere la implementación de GPC que ofrezcan tanto al personal de salud como a los pacientes y sus familiares recomendaciones para el manejo integral de esta compleja enfermedad.

En Colombia no había GPC para la evaluación, tratamiento y rehabilitación psicosocial de los pacientes adultos que sufren de esquizofrenia. Se sabe que existen múltiples medicamentos y estrategias de intervención psicoterapéutica y psicosocial para el manejo de esta entidad patológica y en consecuencia

una alta variabilidad en la práctica clínica tanto para la evaluación como para el tratamiento, razón por la que se elaboró la presente GPC basada en la mejor evidencia disponible.

2. Marco conceptual

2.1. Definición de esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental del neurodesarrollo (7) cuyas manifestaciones clínicas se inician en la adolescencia o adultez temprana, con anomalías en muchas funciones cerebrales, cuyos síntomas principales son la alteración en el juicio de realidad, alucinaciones, ideas delirantes, trastornos cognitivos (memoria ejecutiva, atención) y puede ser altamente discapacitante (8).

Desde el punto de vista neurobiológico, la esquizofrenia se da, entre otros mecanismos, por una excesiva actividad del circuito dopaminérgico mesolímbico, una desregulación en la función de los receptores de NMDA, un estado proinflamatorio y una alteración de los factores tróficos cerebrales (9). Esto se traduce en atrofia cerebral y disfunción cognitiva a largo plazo[2].

2.2. Epidemiologia

La esquizofrenia es la decimoséptima causa de años de vida perdidos por discapacidad en todo el mundo y la decimonovena causa en la región (Latinoamérica) estimada para el año 2011 según el último reporte de la carga global de la enfermedad (10). Tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 1% y anual del 1,4 al 4,6 por 1.000 habitantes y una incidencia entre 0,16 a 0,42 casos por 1.000 habitantes (11). El Estudio Internacional de Esquizofrenia (International Study of Schizophrenia [ISoS]), realizado por la OMS y publicado en 1998, encontró diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia, en relación con su procedencia: los de países en desarrollo tienen un pronóstico significativamente mejor que en países desarrollados o del Primer Mundo (12).

2.3. Factores de riesgo

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo que probablemente surge de una combinación de factores de riesgo, principalmente en pacientes genéticamente vulnerables.

---

[2] Esta es otra razón que respalda la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuado, ya que mientras más tiempo pasa el paciente sintomático esto se traduce a nivel neurobiológico en deterioro de las células nerviosas y a nivel clínico en síntomas residuales, secuelas y mayor disfunción.

Entre los factores de riesgo asociados a esquizofrenia se incluyen: historia familiar, padre mayor de 60 años (13, 15), microdeleciones del cromosoma 22q11 o síndrome velocardiofacial (16, 17), exposición prenatal a hambruna (18, 19), exposición prenatal a infecciones como toxoplasmosis, rubeola o influenza (20-23), estrés materno (24), incompatibilidad Rh (25, 26), complicaciones del embarazo o el parto (27, 28), infecciones del SNC durante la infancia (29), el consumo de *cannabis* durante la adolescencia (30-32) o la migración (33). Nuevos factores de riesgo descritos son: el coeficiente intelectual bajo (reportándose hasta cinco veces más riesgo de esquizofrenia en personas con coeficiente intelectual menor de 70) (34), el ser fumador debido a modulación de mecanismos genéticos (35), el trauma craneoencefálico (36).

Otro concepto relacionado con la etiología de la esquizofrenia son los llamados factores de vulnerabilidad, factores marcadores o endofenotipos. Estos factores, asociados pero no causales, se encuentran tanto en la población enferma como en la vulnerable y en los familiares de los enfermos. Incluyen rasgos biológicos o neuropsicológicos que indican una tendencia genética a desarrollar la enfermedad (30). En el caso de la esquizofrenia se han descrito varios: déficits neurocognitivos como alteraciones en la atención o la memoria, disminución de los movimientos oculares sacádicos, déficit de la identificación olfatoria (30). Estos factores marcadores no son utilizados para realizar tamizaje, pero sirven para llevar a cabo una evaluación más fina de las personas que presentan hallazgos clínicos o factores de riesgo para la esquizofrenia.

2.4. Historia natural, curso y pronóstico de la enfermedad

La descripción de la historia natural y curso de la enfermedad se caracteriza por la variabilidad en los datos, dependiendo de la época en la que se hayan realizado los estudios, debido a que los criterios diagnósticos de la esquizofrenia han variado en los últimos 50 años; inicialmente era una enfermedad sobrediagnosticada (probablemente confundida con psicosis afectivas) y la definición de recuperación y remisión ha cambiado.

Sobre el curso de la esquizofrenia persiste el concepto descrito inicialmente por Krapelin hace más de 100 años de que es una enfermedad progresiva y deteriorante, la cual fue denominada *dementia praecox.* Sin embargo, ha habido un avance en cuanto a conocimientos sobre la neurobiología de la enfermedad y por ende avances en los tratamientos actualmente disponibles, que influyen en que el curso de la esquizofrenia no sea tan malo como inicialmente se había descrito (4).

Un concepto importante sobre el curso de la esquizofrenia es el de pródromo, el cual se refiere a las alteraciones que presentan algunas personas previo al desarrollo del episodio psicótico y que por sí mismas no constituyen una patología ni causan disfunción significativa. Entre ellas se nombran las

siguientes: déficit en el funcionamiento social, anormalidades afectivas, ideas y experiencias perceptivas inusuales, síntomas neuróticos no específicos, síntomas psicóticos atenuados, suspicacia, cambios en el comportamiento, ilusiones recurrentes, pensamiento mágico y forma extraña de comunicarse verbalmente (37, 38). Se ha descrito en estudios clínicos que el porcentaje de conversión a psicosis es de un 40% a 50% de los casos (39). Loebel y colaboradores (40) encontraron que el intervalo entre el inicio de síntomas prodrómicos y el inicio de síntomas psicóticos era en promedio de 98,5 semanas. Este lapso no tuvo diferencia significativa en los sujetos con esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo y no se encontraron diferencias de género (40).

Respecto al curso longitudinal de la enfermedad, una vez se ha presentado el primer episodio psicótico los datos indican diferentes cursos: Ram y colaboradores (41) revisaron siete estudios retrospectivos (de cinco a 30 años de seguimiento) y trece prospectivos (de uno a cinco años de seguimiento), en los que encontraron un patrón general de mejoría luego de uno o varios episodios en el 28% de los pacientes, remisión parcial en el 50% y psicosis crónica con mal pronóstico en el 22% de los casos.

Para efectos de la orientación de las distintas intervenciones y siguiendo las nuevas conceptualizaciones que van en consenso con la observación de la práctica clínica actual, el curso de la esquizofrenia se puede dividir en tres fases: la aguda, que hace referencia al episodio psicótico agudo; una fase de estabilización o poscrisis y una fase estable o de mantenimiento (42-44) cuyas características de presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Curso de la esquizofrenia

Fase	Características clínicas
Fase Aguda	Síntomas psicóticos graves, como delirios o alucinaciones, y pensamiento gravemente desorganizado. El paciente no es capaz de cuidar de sí mismo de forma apropiada. Síntomas negativos pasan a ser también más intensos.
Fase de estabilización **o** poscrisis	Se reduce la intensidad de los síntomas psicóticos agudos. La duración de la fase puede ser de seis meses o más tras el inicio de un episodio agudo (o crisis).
Fase estable **o de** mantenimiento	La sintomatología puede haber desaparecido o es relativamente estable; en el caso de que persista, casi siempre es menos grave que en la fase aguda. Hay síntomas como tensión, ansiedad, depresión o insomnio. Cuando persisten los síntomas negativos (déficits) o positivos, como delirios, alucinaciones o trastornos del pensamiento, a menudo están presentes en formas atenuadas no psicóticas (por ejemplo, ilusiones en vez de alucinaciones o ideas sobrevaloradas en vez de delirios). Las características de esta fase recuerdan los pródromos, predominan síntomas afectivos.

Fuente: adaptado de NICE 82 (43).

Desde el punto de vista terapéutico, es relevante conocer las implicaciones del curso de la enfermedad en los resultados finales de la intervención. Al respecto algunas revisiones sistemáticas abordan el tema de la duración de la psicosis no tratada (tiempo entre el inicio de los síntomas con PANSS mayor de 4 y el inicio del tratamiento): afirman que una duración más corta de la psicosis no tratada se asocia con una mayor respuesta al tratamiento antipsicótico, mejoría en las medidas de psicopatología global, síntomas positivos, síntomas negativos y desenlaces funcionales. Igualmente, aseguran que los pacientes con duración de psicosis no tratada más larga tienen menor probabilidad de alcanzar remisión (45, 46). El tiempo estimado de psicosis no tratada es de 12 a 16 semanas (47, 48).

Otro aspecto relevante es la consideración de que el curso de la enfermedad puede variar según el momento en que se instaure el tratamiento (de forma precoz o no) y según cual sea la respuesta asistencial que reciba el paciente con esquizofrenia en sus momentos iniciales (49).

2.5. Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de esquizofrenia hay que tener en cuenta las características del cuadro clínico, la historia del paciente, evaluar antecedentes y factores de riesgo, así como descartar otras causas de los síntomas. Hay que recordar que en todas las clasificaciones para el diagnóstico de la esquizofrenia se enfatiza que los síntomas no deben ser causados por consumo de sustancias, lesiones cerebrales o enfermedades médicas. Es importante conocer y realizar el diagnóstico diferencial.

Existen dos sistemas de clasificación de enfermedades que proveen criterios para la formulación del diagnóstico: la *CIE-10* –el sistema de referencia vigente y de obligatorio cumplimiento en Colombia para el registro estadístico– y la clasificación que provee la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM), que es de amplio uso en la práctica clínica. Durante el proceso de elaboración de la *Guía* se lanzó su última edición (DSM-5) y en lo relacionado con el diagnóstico de esquizofrenia hizo modificaciones significativas: eliminó la tipificación de la esquizofrenia por su limitada estabilidad diagnóstica, baja confiabilidad y validez y su limitación en términos de utilidad clínica; los síntomas "schneiderianos de primer orden" son considerados como cualquier otro síntoma positivo y la adición del requerimiento de por lo menos uno de los dos síntomas requeridos del criterio "A" debe ser: delirios, alucinaciones o pensamiento, pues son el centro de los "síntomas positivos" y se consideran necesarios para realizar un diagnóstico confiable (44, 50). Esto enmarca de forma diferente el diagnóstico y puede tener repercusión en la realización de un diagnóstico apropiado.

En el anexo 4 de la *Guía* se presentan los criterios diagnósticos de la esquizofrenia de la *CIE-10*.

Los síntomas que caracterizan este trastorno mental son (8, 9, 50):

a. Síntomas positivos

- Alucinaciones: percepción sensorial falsa que ocurre en ausencia de un estímulo externo de la modalidad sensorial involucrada. Pueden ser: visuales, auditivas, olfatorias, táctiles, cenestésicas.
- Ideas delirantes: creencia falsa, basada en una inferencia incorrecta sobre la realidad externa, que es sostenida firmemente a pesar de pruebas objetivas y obvias que refutan la creencia, y a pesar de que otros miembros de la misma cultura no comparten esta creencia. Las más comunes en esquizofrenia son ideas delirantes persecutorias y de pasividad.
- Pensamiento desorganizado.
- Conductas desorganizadas o inusuales: movimientos más lentos, gestos repetitivos, movimientos ritualistas; catatonia.

b. Síntomas negativos

- Embotamiento o aplanamiento afectivo. Restricción en el rango e intensidad de la expresión emocional.
- Abulia**:** disminución persistente del deseo o motivación; restricción en la iniciación o mantenimiento de un comportamiento dirigido a un objetivo.
- Anhedonia: incapacidad para experimentar placer.
- Alogia: restricción en la fluencia y productividad del lenguaje.

c. Otros síntomas

Quejas somáticas, preocupaciones excesivas por síntomas específicos, dismorfofobias, interés súbito en temas abstractos –—filosóficos, religiosos u ocultos—, ansiedad, deterioro cognitivo y síntomas motores (ejemplo: catatonía).

2.6. Comorbilidades psiquiátricas

Se ha descrito la presencia de otros trastornos psiquiátricos o conductas comórbidas en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. A continuación se presentan algunos datos epidemiológicos e implicaciones clínicas de los cuadros más frecuentemente asociados.

2.6.1. Comorbilidad con el uso de sustancias

El uso de sustancias en pacientes con esquizofrenia a lo largo de sus vidas puede alcanzar tasas del 68% (51). Su papel en el establecimiento y precipitación de recaída o exacerbación debe ser un área de atención específica en la evaluación y el tratamiento de los pacientes.

Los trastornos relacionados con el uso de sustancias constituyen un factor de morbilidad importante cuando se producen de manera combinada con la esquizofrenia. Los trastornos relacionados con sustancias se asocian con hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas y con otros resultados negativos, como las personas sin hogar, la violencia, la encarcelación, el suicidio y la infección por el VIH (52).

Los efectos del uso de sustancias en los síntomas esquizofrénicos son diversos, es difícil distinguir si los síntomas son producidos por el consumo de la sustancia psicoactiva, son propios de la enfermedad o son el resultado de la sumatoria de los efectos de las dos condiciones. La presencia de un trastorno por uso de sustancias, en consecuencia, puede pasar desapercibida con frecuencia o ser subvalorada en los individuos con esquizofrenia, en especial si el paciente es examinado durante un episodio psicótico agudo. La información espontánea es con frecuencia poco fiable, por lo que debe buscarse una confirmación a partir de otras fuentes, como familiares y otros terapeutas que hayan intervenido.

2.6.2. Esquizofrenia y suicidio

El suicidio es la primera causa de muerte prematura entre los pacientes con esquizofrenia. La probabilidad de que las personas con esquizofrenia mueran por suicidio es 20 veces mayor que la de la población en general (8). Se reporta que del 20% al 50% de los pacientes con esquizofrenia comete un intento de suicidio y entre el 10% y el 13% mueren tras el intento (8, 53).

Los factores de riesgo de suicidio para la población en general son también frecuentemente hallados en personas con esquizofrenia; sin embargo, hay algunos factores de riesgo de suicidio en personas con esquizofrenia con una asociación más fuerte descritos por Hor y Taylor (53); estos son:

- Demográficos: jóvenes, hombres, con alto nivel educativo
- Relacionados con la enfermedad:
    - Presencia de depresión, desesperanza, pensamientos negativo sobre sí mismo, ansiedad, insomnio, baja autoestima, devaluación de sí mismo, pensamientos de culpa y trastorno por estrés postraumático

- Incremento de síntomas positivos, bajos síntomas negativos, mayor nivel se sufrimiento mental de base, desintegración mental, agitación o inquietud motora

- Genéticos: historia familiar de suicidio
- Intentos previos de suicidio o ideas de suicidio
- Abuso de alcohol y drogas

Es posible que el mayor riesgo de suicidio en la esquizofrenia se produzca en la fase de remisión. La sintomatología depresiva asociada se caracteriza principalmente por desesperanza, empobrecimiento y deterioro cognitivo, más que por síntomas diagnosticables, como depresión mayor. Por esta razón es esencial evaluar el riesgo de suicidio inicialmente y de manera regular como parte de la evaluación psiquiátrica del paciente. Las ideas suicidas o las amenazas de suicidio deben evaluarse en el contexto de la historia clínica del paciente proporcionada por él mismo y por los familiares y el terapeuta actual, si ello es posible (54).

2.6.3. *Síntomas depresivos*

Los síntomas depresivos se producen con frecuencia en el marco de la psicopatología de la esquizofrenia y son comunes en todas sus fases (42). Cuando se dan en la fase aguda de la enfermedad se ha de realizar un diagnóstico diferencial del trastorno esquizoafectivo (50). El diagnóstico diferencial tendrá en cuenta la influencia de los efectos adversos de los medicamentos AP, las actitudes personales o el uso de sustancias.

Los síntomas depresivos que persisten después de la remisión de los síntomas psicóticos o que aparecen después de la remisión de estos se denominan síntomas depresivos «residuales» o «secundarios» (pospsicóticos) (55).

Al igual que ocurre con los síntomas negativos de un estado de déficit, la depresión secundaria debe diferenciarse de otros posibles trastornos causales (56):

- Trastornos médicos generales
- Trastornos inducidos por sustancias
- Efectos adversos extrapiramidales de los AP: acatisia y acinesia. Esta «depresión» puede desaparecer disminuyendo la dosis del antipsicótico o añadiendo un fármaco anticolinérgico.
- La desmoralización por el efecto de la enfermedad y reacciones «situacionales» de crisis personales o modificaciones del entorno que requieren mayor vigilancia del enfermo y un enfoque de empatía y apoyo.

2.7. Tratamiento

Es importante recordar que hay varias aproximaciones terapéuticas que se complementan: tratamiento farmacológico, tratamiento psicosocial y psicoterapéutico, además de las modalidades de atención[3].
Ante un trastorno mental tan complejo que afecta varias facetas de la salud y la vida del sujeto que la padece, se considera que estas personas deben recibir un manejo integral de su patología. A pesar de que hay evidencia de lo anterior, a la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento para la esquizofrenia solo se les ofrece tratamiento psicofarmacológico (57).

Antes de establecer el plan de tratamiento se debe contar con un diagnóstico adecuado y conocer la historia clínica del paciente, tomando en cuenta su respuesta a tratamientos previos, comorbilidades médicas, predominio de síntomas (positivos vs. negativos) o condiciones especiales, como ideación suicida, conducta violenta o síntomas catatónicos.

2.8. Costos de la enfermedad

Se reporta que a nivel internacional el costo de la esquizofrenia abarca aproximadamente 1% a 2% del presupuesto de cada nación en salud (58). En cuanto a los costos locales y regionales, son escasos los estudios de costo económico en esquizofrenia en América Latina. En una revisión sistemática se hallaron los costos de este trastorno en Puerto Rico, donde el costo total (todos los costos asociados a la enfermedad, directos e indirectos) es de 266 millones de dólares y el costo directo es de 60 millones, adoptando un abordaje basado en la incidencia. Cuando se compara con los costos de otros países, se observa que es menos de la mitad de los costos de la esquizofrenia en países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, entre otros (59). En ese mismo estudio se informa que el costo total de la esquizofrenia por paciente por año en México son 1.230 dólares, cifra que al ser comparada con los otros países, está entre la mitad y un tercio de los costos (59).

Los costos de la esquizofrenia se pueden dividir en directos e indirectos. Los costos directos se refieren al tratamiento intrahospitalario, tratamiento ambulatorio y a largo plazo, y costo de los medicamentos. Los costos indirectos se refieren a la pérdida de la productividad de los pacientes con esquizofrenia, sus familias y cuidadores.

La esquizofrenia genera altos costos para los sistemas de salud, representa el 1,9% del presupuesto sanitario total en los países europeos y el 2,5% del presupuesto sanitario de Estados Unidos (60). En

[3] En cada capítulo se presenta la fundamentación que da el marco de referencia para la formulación de las preguntas clínicas y la búsqueda de la evidencia para las recomendaciones tanto para el tratamiento de la esquizofrenia como de la evaluación diagnóstica complementaria. Por lo tanto, en este ítem no se presenta en detalle la información del marco conceptual para las diferentes aproximaciones terapéuticas que se desarrollan a lo largo de la *Guía*.

España se afirma que el 80% del costo de la enfermedad está a cargo de los familiares de los pacientes, pues solo se atienden en el sistema de salud del 25% al 30% del total de afectados y además se estima que el porcentaje tratado solo lo es parcialmente (60).

La mayoría de los costos directos en la esquizofrenia se deben a las hospitalizaciones por episodios nuevos o por recaídas. Por lo menos la mitad de las recaídas son prevenibles, pues se atribuyen a mala adherencia al tratamiento o a falta de eficacia del tratamiento antipsicótico, por lo que si se controla adecuadamente a esta población, se pueden reducir las hospitalizaciones y así los costos directos e indirectos de la enfermedad. En España los costos por hospitalización de trastornos psicóticos van de 0,9 a 270 millones de euros, dependiendo de la duración de la hospitalización (60).

El costo de la esquizofrenia en Estados Unidos en 2002 se estimaba en 62,7 billones de dólares (22,7 billones de costo indirecto); comparado con los datos de 1991, a pesar de que la mayor parte del costo de la esquizofrenia se debe al tratamiento intrahospitalario, la diferencia con respecto al costo ambulatorio ha disminuido, pues el costo del tratamiento a largo plazo y el de los medicamentos ha aumentado (61).

La adherencia al tratamiento de los pacientes con enfermedades crónicas de cualquier especialidad oscila entre el 43% y el 78% (62) y tiene un costo aproximado en Estados Unidos de 300 billones de dólares por año (63). Las tasas de adherencia en esquizofrenia son muy variables según los estudios: en una revisión de 10 de ellos publicados se ha estimado una tasa media del 41,2% (64) y a la mala adherencia a los medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia se le atribuye hasta el 22% de todos los costos por enfermedades mentales (65).

Otro aspecto relevante en los costos de la enfermedad es el de los AP: en primer lugar, su producción ha causado un gran desarrollo de la industria farmacéutica y la aparición de nuevos medicamentos implica mayores costos. Los gastos de los sistemas de salud en medicamentos AP han aumentado aproximadamente 20 veces con respecto a lo que se gastaba hace diez años; esto se relaciona con que los AP atípicos cuestan de cinco a 30 veces más que los AP típicos (66).

3. Justificación de la *Guía*

3.1. Política de salud mental de Colombia

Las políticas de salud mental deben ser políticas públicas que apunten a reducir la carga que representan los trastornos mentales tanto en la población a nivel individual como sus consecuencias a nivel social y mejorar la capacidad del Estado para afrontar la problemática de la salud mental.

El Estudio Nacional de Salud Mental 2003/2004 encontró que solo una de cada diez personas con un trastorno mental recibió atención psiquiátrica (67, 68). Estas limitaciones en el acceso a los servicios de salud mental se han tratado de subsanar y en los últimos años se han realizado mejoras en las leyes que rigen este tema.

La actualización más reciente se realizó en diciembre de 2011, por medio de la Ley 1438 (69), en la cual el marco normativo se dirige al desarrollo de un modelo de atención primaria para depresión, consumo de sustancias, consumo de alcohol y suicidio. Vemos que no se menciona específicamente la esquizofrenia, pero en el marco conceptual mostró cómo este trastorno tiene comorbilidad con el abuso de sustancias y depresión, así como un riesgo aumentado de suicidio.

El objetivo 4 del Decreto 3039 de 2007 es mejorar la salud mental (70). Para lograrlo, se propone un modelo de atención primaria cuya principal estrategia es desarrollar competencias en los MD generales y así aumentar la capacidad de respuesta y resolutiva de la región, utilizando los recursos (humanos) con los que ya se cuenta.

Adicionalmente, en la actualización del POS uno de los principales puntos fue la inclusión de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mentales, pues previamente en este aspecto el POS se encontraba muy limitado en esta rama, especialmente en lo referente a los medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia.

Por otro lado, desde el punto de vista de los tratamientos psicosociales, revisando lo que está estipulado en el Acuerdo 008 de 2009 CRES (71), el marco legal actual favorece la atención en salud mental a nivel primario. Con estos antecedentes, se puede inferir que es factible desarrollar e implementar una guía para la evaluación, tratamiento y rehabilitación funcional de la esquizofrenia que esté acorde con los lineamientos y objetivos de las políticas de salud actuales.

Dentro del marco jurídico colombiano también se cuenta con la reciente ley de salud mental (Ley 1616 de 2013) (72), cuyo objeto incluye la atención integral e integrada en salud mental en el ámbito del SGSSS y se establecen los criterios de política para la reformulación, implementación y evaluación de la Política Pública Nacional de Salud Mental. Frente a este último tópico en particular, el artículo 10 dice:

> El Ministerio de Salud y Protección Social, adoptará en el marco de la Atención Primaria en Salud el modelo de atención integral e integrada, los protocolos de atención y las guías de atención integral en salud mental con la participación ciudadana (…) Dichos protocolos y guías incluirán progresivamente todos los problemas y trastornos así como los procesos y procedimientos para su implementación. Estos protocolos y guías deberán ajustarse periódicamente cada cinco años. Igualmente, asignará prioridad al diseño y ejecución de programas y acciones complementarios de atención y protección a las personas con trastornos mentales severos y a sus familias.

Con lo expuesto en el marco jurídico y lo descrito en el marco conceptual respecto a la esquizofrenia, la realización de una GPC para adultos con diagnóstico de esquizofrenia estaba plenamente justificada.

Referencias

1. Barbato, Angelo. Nations for Mental Health: Schizophrenia and Public Health [Internet]. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse World Health Organization Geneva; 1998 [cited 2013 Feb 7]. Available from: www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf
2. Organización Mundial de Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001: salud mental : nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Ginebra: OMS; 2001.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012 Dec;380(9859):2095–128.
4. Liberman R.P., Kopelowicz A., Ventura J., Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2002;14(4):256–72.
5. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, Cossette M, Salvat E, Lalonde P. Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality? Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2011 Feb;56(2):92–101.
6. Ciudad A, Bobes J, Alvarez E, San L, Novick D, Gilaberte I. Clinical meaningful outcomes in schizophrenia: Remission and recovery. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2011;4(1):53–65.
7. Kirkpatrick B. El concepto de esquizofrenia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2009 Jul;2(3):105–7.
8. Sadock BJ, Virginia A. Sadock. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. xv, 1470 p p.
9. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2008. 1135 p.

10. WHO | Regional estimates for 2000-2011 [Internet]. WHO. [cited 2014 Mar 18]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index1.html
11. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250(6):274–85.
12. Hopper K, Wanderling J. Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. International Study of Schizophrenia. Schizophr Bull. 2000;26(4):835–46.
13. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2001 Apr;58(4):361–7.
14. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. Schizophr Res. 2005 Jul 15;76(2-3):337–42.
15. Brown A, Bao Y, McKeague I, Shen L, Schaefer C. Parental age and risk of bipolar disorder in offspring. Psychiatry Res. 2013 Aug 15;208(3):225–31.
16. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999 Oct 1;46(7):882–91.
17. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2001 Nov;179:397–402.
18. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Arch Gen Psychiatry. 1996 Jan;53(1):25–31.
19. St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA J Am Med Assoc. 2005 Aug 3;294(5):557–62.
20. Brown AS. Nonaffective Psychosis After Prenatal Exposure to Rubella. Am J Psychiatry. 2000 Mar 1;157(3):438–43.
21. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry. 1988 Feb;45(2):189–92.
22. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2004 Aug;61(8):774–80.
23. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry. 2005 Apr;162(4):767–73.
24. Van Os J, Selten JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1998 Apr;172:324–6.
25. Palmer CGS, Turunen JA, Sinsheimer JS, Minassian S, Paunio T, Lönnqvist J, et al. RHD maternal-fetal genotype incompatibility increases schizophrenia susceptibility. Am J Hum Genet. 2002 Dec;71(6):1312–9.

26. Hollister JM, Laing P, Mednick SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. Arch Gen Psychiatry. 1996 Jan;53(1):19–24.
27. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. Am J Psychiatry. 1997 Sep;154(9):1220–7.
28. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry. 2002 Jul;159(7):1080–92.
29. Rantakallio P, Jones P, Moring J, Von Wendt L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. Int J Epidemiol. 1997 Aug;26(4):837–43.
30. Compton, Michael T. Risk Factors and Risk Markers for Schizophrenia [Internet]. Medscape Psychiatry; 2005 [cited 2013 Feb 7]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/512405_2
31. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ. 2002 Nov 23;325(7374):1212–3.
32. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. Addict Abingdon Engl. 2004 Apr;99(4):425–30.
33. Cantor-Graae E. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. Am J Psychiatry. 2005 Jan 1;162(1):12–24.
34. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res. 2011 Nov;132(2-3):220–7.
35. Quednow BB, Brinkmeyer J, Mobascher A, Nothnagel M, Musso F, Gründer G, et al. Schizophrenia risk polymorphisms in the TCF4 gene interact with smoking in the modulation of auditory sensory gating. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 17;109(16):6271–6.
36. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR, Cannon M. Is Traumatic Brain Injury A Risk Factor for Schizophrenia? A Meta-Analysis of Case-Controlled Population-Based Studies. Schizophr Bull. 2011 Nov 1;37(6):1104–10.
37. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull. 1996;22(2):353–70.
38. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry. 2001 Feb;58(2):158–64.
39. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. Schizophr Bull. 2003;29(4):703–15.
40. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1992 Sep;149(9):1183–8.

41. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. Schizophr Bull. 1992;18(2):185–207.
42. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009 May;110(1-3):1–23.
43. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/
44. Tandon R. The Nosology of Schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2012 Sep;35(3):557–69.
45. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep;62(9):975–83.
46. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2005 Oct;162(10):1785–804.
47. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2000 Dec;177:511–5.
48. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, Opjordsmoen S, et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2008 Jun;65(6):634–40.
49. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2005 Feb;39(1-2):1–30.
50. Carpenter WT, Tandon R. Psychotic disorders in DSM-5. Asian J Psychiatry. 2013 Jun;6(3):266–8.
51. Barnes TRE, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Mar;188:237–42.
52. Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. Schizophr Res. 2004 Apr 1;67(2-3):157–66.
53. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010 Nov;24(4_supplement):81–90.
54. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente., Fòrum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del

Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.

55. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. Ciencias de la conducta/psiquiatría clínica. Decima Edicion. Wolters Kluwer Health España S.A; 2008. 1470 p.
56. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches [Internet]. 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2006 [cited 2014 Mar 19]. Available from: http://www.psychiatryonline.com/content.aspx?aID=45859
57. Falloon IR, Montero I, Sungur M, Mastroeni A, Malm U, Economou M, et al. Implementation of evidence-based treatment for schizophrenic disorders: two-year outcome of an international field trial of optimal treatment. World Psychiatry. 2004 Jun;3(2):104–9.
58. Hu T. Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. J Ment Health Policy Econ. 2006 Mar;9(1):3–13.
59. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. Schizophr Bull. 2004;30(2):279–93.
60. Dominguez, Ana. Carga económica para los familiares. Rev Esp Econ Salud. 2004 Jun;3(3):173–6.
61. McEvoy JP. The costs of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 14:4–7.
62. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487–97.
63. Bender BG, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):191–5.
64. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry. 2002 Oct;63(10):892–909.
65. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 1:4–6; discussion 28–30.
66. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Mar;100(1-3):20–38.
67. Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Gómez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. Colombia, 2003; Prevalence of Mental Disorders and use of Services: Preliminary Results from of the National Study of Mental Health, Colombia, 2003. Rev Colomb Psiquiatr. 2004 Sep;33(3):241–62.
68. Ministerio de la Protección Social. Lineamientos de Salud Mental para Colombia. 2005.
69. Congreso de la República de Colombia. LEY 1438 de 2011, por medio de la cual se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones. [Internet]. 2011 [cited 2013 Feb 22]. Available from: http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Normatividad.aspx

70. Ministerio de la Protección Social. Decreto 3039 de 2007, por el cual se adopta el Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010 [Internet]. 2007. Available from: http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Normatividad.aspx
71. CRES. Acuerdo 008 de 2009, por el cual se aclaran y actualizan integralmente los Planes Obligatorios de Salud del Régimen Subsidiado y el Régimen Contributivo. [Internet]. 2009 [cited 2013 Feb 22]. Available from: http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Normatividad.aspx
72. República de Colombia. Ley 1616 de 2013 "Por medio de la cual se dicta la ley de salud mental y se dictan otras disposiciones" [Internet]. de enero de, 2013. Available from: http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/2013/LEY%201616%20DEL%2021%20DE%20ENERO%20DE%202013.pdf

Alcances y objetivos

1. Objetivos

1.1. General

- Brindar estrategias basadas en la evidencia que le permitan al personal de salud evaluar, tratar y realizar la rehabilitación psicosocial inicial a pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

1.2. Específicos

- Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre:
    - El uso de estrategias de evaluación diagnóstica complementaria de un adulto con diagnóstico de esquizofrenia.
    - Las estrategias del manejo farmacológico más adecuadas en Colombia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en las fases aguda y de mantenimiento (poscrisis y estable).
    - Las estrategias de manejo psicoterapéutico más adecuadas en Colombia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda y de mantenimiento (postcrisis y estable).
    - Las estrategias de inicio para la rehabilitación psicosocial más adecuadas en Colombia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase de estabilización (poscrisis).
- Disminuir la variabilidad no justificada en el manejo de los adultos con esquizofrenia.
- Ayudar al paciente con diagnóstico de esquizofrenia y a sus familiares a tomar decisiones informadas.

2. Alcances

Las áreas tratadas por la *Guía* se describen en las secciones siguientes:

2.1. Población

2.1.1. *Grupos que se consideran*

Personas de 18 años o más que tengan diagnóstico de esquizofrenia por el sistema de diagnóstico de la *CIE-10* (CATEGORÍA F20), con inicio antes de los 60 años.

2.1.2. *Grupos que NO se toman en consideración*

- Personas con otros trastornos psicóticos (trastorno esquizotípico, trastorno delirante crónico [o persistente], trastornos psicóticos agudos y transitorios –incluyen primer episodio psicótico agudo–, trastornos delirantes inducidos y trastorno esquizoafectivo).
- Mujeres en embarazo con diagnóstico de esquizofrenia.
- Personas menores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia.
- Personas con esquizofrenia de inicio muy tardío (inicio después de los 60 años).

2.2. Ámbito asistencial

La presente *Guía* da recomendaciones para la evaluación diagnóstica, el tratamiento y el inicio de la rehabilitación de pacientes con esquizofrenia por parte de equipos y servicios de salud mental (MD psiquiatras, MD generales o familiares, psicólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeras y trabajadores sociales), usuarios finales de la *Guía*, en el tratamiento ambulatorio y hospitalario. Podrá ser un documento de consulta para profesionales de la salud ante la sospecha diagnóstica de esquizofrenia.

La *Guía* se refiere a métodos de evaluación diagnóstica complementaria, intervenciones y estrategias de manejo usados para el manejo, el seguimiento de la esquizofrenia y el inicio de la rehabilitación psicosocial.

2.3. Aspectos clínicos centrales

2.3.1. Aspectos clínicos abordados por la Guía

La *Guía* se referirá a los métodos de evaluación diagnóstica, intervenciones terapéuticas y estrategias iniciales de rehabilitación psicosocial para la atención clínica del paciente con esquizofrenia. Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico:

- **Aspecto 1.** Evaluación diagnóstica complementaria del paciente con diagnóstico de esquizofrenia.
- **Aspecto 2.** Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: incluye el manejo farmacológico para el control de los síntomas en fase aguda y de mantenimiento (poscrisis y estable).
- **Aspecto 3.** Rehabilitación psicosocial inicial del paciente con diagnóstico de esquizofrenia: incluye las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y modalidades de atención para la recuperación funcional.

2.3.2. Aspectos clínicos NO cubiertos por la Guía

- Tratamiento de comorbilidades de trastornos por uso de sustancias psicoactivas.
- Tratamiento de esquizofrenia en menores de 18 años.
- Tratamiento de la esquizofrenia en mujeres embarazadas.
- Tratamiento de las comorbilidades médicas de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.
- Intervenciones en los pródromos de la esquizofrenia.
- Estrategias terapéuticas para el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento.
- Consideraciones especiales para el tratamiento de la persona con diagnóstico de esquizofrenia con comorbilidad con trastorno por uso de sustancias.
- Procesos de rehabilitación tardíos.

Metodología

1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: "recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas" (1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora (2,3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados con las fases más avanzadas.

Las GPC proponen algunas de las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en diferentes niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, al precisar la relación entre los profesionales y definir el sistema de evaluación (4). Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial, son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de una GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos de este. Adicionalmente, se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la Pontificia Universidad Javeriana, como entidad contratante, se compromete a desarrollar y entregar los siguientes productos: a. documento que describe la guía de práctica clínica, en versión completa (soporte metodológico) y versión para uso por parte de los profesionales de la salud (usuarios); b. documento de información que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes y sus familiares (población blanco), y c. documento que informe la conducción y resultados de las evaluaciones económicas realizadas.

En la siguiente sección de metodología se describen los procesos y estrategias relacionados con el producto *A*, del que se derivan a su vez el documento para uso por parte de los profesionales de la salud y el documento de información para pacientes y familiares. La metodología y resultados de la evaluación económica se describen en la segunda sección del presente documento.

2.1. Diseño

Se trata de una investigación integradora ejecutada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de las condiciones clínicas abordadas por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de algunos de los puntos en el proceso de atención en salud en los que el usuario de la guía y su paciente tienen que tomar decisiones respecto a intervenciones o cursos de acción específicos. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo o se utiliza una revisión sistemática de la literatura científica (RSL). En algunos casos, y según las especificidades de cada pregunta, se podría considerar necesario efectuar también estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (5). Los aspectos relacionados con evaluación económica se abordan en el documento que informa dicho proceso, y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los temas abordados en la guía se exponen en la segunda sección del presente documento.

3. Etapa preparatoria

3.1. Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador

Para la realización del proyecto se utilizó la estructura funcional expuesta a continuación.

3.1.1. Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres codirectores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

3.1.2. Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada una coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades prestan apoyos específicos y sirven como pares para ejercer control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar cada grupo desarrollador de guías. Las unidades de apoyo son: metodológico, en evaluación económica y administrativo.

3.1.2.1. Apoyo metodológico

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada grupo y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de perfiles de evidencia, priorización de recomendaciones, formulación de indicadores e identificación de barreras y facilitadores para la implementación.

3.1.2.2. Apoyo en evaluación económica

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada grupo, y hace control de calidad

de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica. Brinda apoyo para el desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

3.1.2.3. Apoyo administrativo

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria, y aspectos específicos para cada universidad participante.

3.1.3. Grupos desarrolladores

Son los grupos encargados del desarrollo de cada guía. Un grupo desarrollador está conformado por dos equipos: equipo técnico y equipo de trabajo.

3.1.3.1. Equipo técnico

Un líder del equipo (experto de contenido), un coordinador del grupo, que idealmente es un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín) y al menos un asistente de investigación. Son personal académico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Recibe soporte del grupo de apoyo económico y de los grupos metodológico y económico para tareas específicas.

3.1.3.2. Equipo de trabajo

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada grupo. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se describen a continuación.

3.1.3.2.1. Usuarios

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un ámbito operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se convocan clínicos de las áreas de medicina general, medicina familiar, especialistas y otros profesionales de la salud en relación con la condición y ámbito asistencial que trata la guía, y se escogen a los que se tenga acceso por medio de las entidades de salud asociadas con las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención, y por medio suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

3.1.3.2.2. Población blanco

Son representados por pacientes o cuidadores de pacientes con la condición de interés que estén recibiendo o hayan recibido atención. Cada grupo desarrollador cuenta con al menos dos pacientes o representantes, quienes participan de manera activa en los procesos clave durante el desarrollo de la guía: formulación de preguntas y graduación de desenlaces, formulación de recomendaciones, elaboración del documento de información para pacientes.

3.1.3.2.3. Estamento académico

Profesionales expertos de contenido, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el *equipo técnico*, pero no se limita a ellos; se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas, y a los miembros de las asociaciones profesionales y científicas relevantes.

3.1.3.2.4. Grupo de soporte

La unidad académica responsable del desarrollo del presente proyecto es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB), de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas; ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de los grupos, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

3.2. Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro del grupo desarrollador (GDG) para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizó el proceso descrito en la *Guía metodológica* (5). El formato utilizado para la declaración de intereses puede ser consultado en el documento de la *Guía Metodológica (herramienta 2)* (5), y contempla intereses de tipo económico personal, no personal o de un familiar, e intereses de tipo no económico personales.

Todas las declaraciones de intereses de los potenciales miembros del GDG fueron analizadas por el líder y coordinador del GDG, y fueron socializadas entre los demás miembros del grupo para la toma de decisión unánime sobre la participación, limitación parcial o exclusión del proceso de desarrollo de la

guía, basada en el tipo de interés declarado. Cuando no existió acuerdo dentro del grupo respecto a la decisión sobre participación de un miembro, la decisión fue tomada por un 'comité independiente de análisis de intereses' (5), conformado por expertos metodológicos de ámbitos clínicos independientes al tema de interés de la guía en desarrollo. El análisis y las decisiones tomadas por el GDG o el comité independiente de análisis de intereses fueron registrados en la herramienta 3 de la *Guía metodológica*: "Reporte de análisis de intereses y decisiones sobre la conformación del GDG" (5) y puede ser consultada en la sección de anexos del presente documento.

3.3. Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria

3.3.1. Capacitación

La fase de capacitación de los grupos desarrolladores (GDG) se centró en dos aspectos fundamentales: estandarización y capacitación en evaluación económica.

3.3.1.1. Estandarización

Para asegurar que todos los miembros de los GDG manejen un lenguaje común, tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico y por invitados internacionales (Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Salud Pública del Imperial College of London, Universidad de McMaster, GRADE Working Group), mediante la realización de algunos talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana), curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia y formulación de recomendaciones (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
3. Introducción al uso de la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia para preguntas sobre pruebas diagnósticas (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
4. Modelamiento de enfermedades (Escuela de Salud Pública del Imperial College of London).
5. Medición de equidad en salud pública para el desarrollo de guías clínicas (Pontificia Universidad Católica de Chile).

6. *Workshop for systematic review authors: Use of non-randomized studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).
7. *Workshop for guideline development groups: GRADE for diagnostic test studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).

3.3.1.2. Capacitación en evaluación económica

Adicionalmente, y con la participación de grupos de soporte internacional (Pontificia Universidad Católica de Chile), se llevaron a cabo algunos talleres sobre evaluación económica:

1. Análisis económico para la toma de decisiones en salud: tópicos avanzados.
2. Farmacoeconomía y evaluación de tecnologías sanitarias.

4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica

4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

La escogencia de las condiciones y poblaciones sobre las que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente por el grupo gestor (el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud [IETS]). Una vez determinados los temas, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías por medio de la cual se adjudicaron los proyectos para su elaboración a diferentes grupos a escala nacional.

Una vez adjudicado el desarrollo de guías sobre temas priorizados con base en los documentos elaborados por los grupos, que incluían los objetivos y alcances propuestos, y firmados los contratos con las entidades seleccionadas, se conformaron los GDG definitivos y se procedió a la formulación final de la guía de práctica clínica. Los objetivos y alcances de la guía propuestos inicialmente por el GDG fueron refinados y modificados mediante un sistema de concertación con el grupo gestor, que buscó definir dichos elementos de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía.

El resultado de este paso se describe en el documento definitivo de alcances y objetivos de la guía que sirvió como base para la formulación de preguntas clínicas; este documento fue socializado de manera pública, como se describe más adelante en el proceso de socialización.

4.2. Formulación de preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la participación en la convocatoria. Una vez se dio inicio al proyecto de desarrollo de la guía, las preguntas fueron revisadas y validadas por los GDG. Para cada uno de los temas que abordó la guía (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema, y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico, se formulaban tres interrogantes: a. qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación; b. cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema, y c. cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Posteriormente, se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas buscó identificar y priorizar las preguntas clínicas en las que se contara con una mayor variabilidad en la práctica clínica, incertidumbre sobre la efectividad o seguridad de las alternativas existentes, o necesidad de estandarización de la práctica.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su reformulación con la estrategia PICO (*patient, intervention, control, outcome*):

- Población (criterios de inclusión y exclusión).
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.).
- Exposición de control.
- Desenlace:
    - Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
        - Próximos
        - Remotos
    - Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
        - Calidad de vida
        - Satisfacción
        - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)

La estrategia PICO fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación), y resultó insuficiente para preguntas sobre historia natural y curso clínico, particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, los grupos buscaron desglosar la pregunta en sus componentes principales, con el fin de guiar la búsqueda de la literatura con base en los términos adecuados.

4.2.1. Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente, se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes, teniendo en cuenta tres criterios: 1. factores del paciente, 2. factores del clínico, 3. factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la *Guía metodológica* (5), se identificaron desenlaces relevantes. Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud). Posteriormente, el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta la importancia relativa asignada por los clínicos y la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores.

Los desenlaces considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión sistemática de la literatura, por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE Working Group (6), tal como se describe a continuación.

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes), utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia, de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes; entre 4 y 6 son desenlaces importantes, pero no críticos, y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 son considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE.

La identificación de desenlaces relevantes y apropiados debía cumplir con los siguientes requisitos: a. los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b. los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos, y c. en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas, como pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal, en el que participaron todos los miembros del GDG (equipo técnico y equipo de trabajo). En los casos en los que no se logró unanimidad dentro del grupo respecto a la clasificación de un desenlace, se privilegió la perspectiva de los pacientes sobre las opiniones de los profesionales de la salud respecto a la importancia del desenlace en cuestión.

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta

Con el fin de validar la propuesta de contenidos de la guía por ser desarrollada y de incorporar elementos adicionales considerados relevantes por los actores involucrados externos al GDG y diferentes grupos de interés, se realizó un proceso de socialización que se surtió en la forma de presentación pública de los documentos de alcances y objetivos, listado de preguntas clínicas, desenlaces críticos y pregunta económica, por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron los contenidos antes mencionados y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. como segunda estrategia se utilizó la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria[1], que contó con un periodo de ventana de dos semanas para recepción de comentarios, sugerencias o preguntas por parte de los actores interesados. Los comentarios o aportes recibidos por medio de las dos modalidades de socialización fueron analizados por el GDG para decidir sobre la utilidad y pertinencia de su incorporación en los documentos y en el desarrollo posterior de la guía.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no para el desarrollo de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

[1] http://www.alianzacinets.org.

5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica

5.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas y organismos desarrolladores y compiladores que incluyen los mencionados en la *Guía metodológica* (5). Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían.

Una vez fueron identificadas las guías potencialmente relevantes, se utilizó la herramienta 7 de tamización provista por la *Guía metodológica* (5) para decidir sobre su utilidad y seleccionar los documentos relevantes para una evaluación de calidad posterior.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos, que constituyen el equipo técnico del grupo desarrollador, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación de calidad metodológica de las guías identificadas se utilizó el instrumento AGREE II (7), que está validado y es universalmente empleado. Cada una de las guías seleccionadas fue evaluada por dos miembros del GDG. Las inconsistencias en los resultados fueron resueltas mediante discusión.

El listado de las guías seleccionadas y los resultados de la evaluación de calidad pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento.

El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para utilizarse como fuente de evidencia para responder una pregunta clínica específica, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con dicha pregunta durante el proceso de generación de recomendaciones.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó, entre otros, las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS

- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fisterra
- GIN International Guideline Library
- PsychInfo

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

El objetivo de la búsqueda y evaluación de GPC fue identificar guías relevantes y de buena calidad para ser utilizadas como fuente de evidencia para los procesos de formulación de recomendaciones de la guía propuesta por el GDG. Los procesos de construcción del conjunto de la evidencia a partir de GPC o a partir de revisiones sistemáticas de la literatura siguieron los mismos lineamientos que se describen en las siguientes secciones.

5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones

5.2.1. Construcción del conjunto de la evidencia

La construcción del conjunto de la evidencia reúne la identificación, evaluación, selección y síntesis de los datos que informarán la formulación de cada una de las recomendaciones; este proceso se realizó siguiendo los lineamientos de la *Guía metodológica (5).*

El conjunto de la evidencia se construyó para cada pregunta incorporando información a partir de revisiones sistemáticas (RSL) desarrolladas dentro del marco de guías de práctica clínica (seleccionadas mediante el proceso descrito anteriormente), identificadas en la literatura, o por medio del desarrollo de novo de RSL en caso de que estas no se encontraran disponibles para una pregunta específica. En cualquiera de estos escenarios, los GDG siguieron los mismos lineamientos para la evaluación de la calidad de la revisión sistemática de la literatura, la actualización de la información, la evaluación de calidad de los estudios primarios y la síntesis de la evidencia.

5.2.1.1. Incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de guías de práctica clínica

Una vez el GDG identificó, evaluó y seleccionó las GPC de buena calidad que respondían una o más de las preguntas clínicas de la guía formulada, se procedió a evaluar la posibilidad de utilizarlas como fuente de evidencia para basar la formulación de las recomendaciones.

Las RSL realizadas por las GPC identificadas fueron evaluadas utilizando el formato de evaluación SIGN (8) sugerido por la *Guía Metodológica* (5). Una RSL se consideraba adecuada para ser utilizada siempre y cuando obtuviera una calificación aceptable en cuanto a su calidad metodológica (++ o +).

A partir de este momento, los equipos técnicos, basados en la RSL identificada, procedían con los pasos de actualización de la información y síntesis de la evidencia, de la misma manera que se realizó cuando no se utilizaron GPC como fuente de evidencia. Si la RSL aplicada dentro del marco de desarrollo de la GPC no era considerada de buena calidad, el GDG procedía a efectuar su propia búsqueda sistemática de evidencia para responder la pregunta clínica.

5.2.1.2. Búsqueda sistemática de evidencia

Cuando los GDG no identificaron RSL útiles y de buena calidad dentro de las GPC identificadas durante la búsqueda y evaluación de guías, se desarrollaron búsquedas sistemáticas de evidencia de novo. A partir de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato PICO se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- Bireme (LILACS, Scielo)
- PsycInfo

Posteriormente, se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Índex Medicus *on line* —Medline— y bases de datos relacionadas, como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS), como los "*preferred terms*" (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica *on line* —EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente

de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (Clinical Queries & *other filters*).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura, y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la *Guía metodológica* (5). Las búsquedas fueron ejecutadas por el equipo técnico del GDG con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podían recuperar y utilizar documentos en otros idiomas.

Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas, criterios de selección y resultados para cada una de las preguntas se encuentran dentro de los protocolos de revisión para preguntas clínicas en el presente documento.

Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre estudios primarios, porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación. En caso de que se identificaran RSL de buena calidad (evaluadas mediante los formatos de evaluación SIGN) (8), el GDG procedió con una búsqueda de actualización de información que abarcaba el periodo comprendido entre la fecha de la última búsqueda informada en la RSL y el momento de la búsqueda de actualización.

5.2.1.3. Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a seleccionar la literatura relevante en el tema; el listado de referencias se consolidaba en una base de datos utilizando el programa Zotero®.

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada, y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos dos evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir la inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente, se conseguía el artículo completo y se evaluaba su calidad utilizando los formatos propuestos por SIGN (8) traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la *Guía*

metodológica (5). La calidad de cada uno de los estudios identificados fue evaluada por dos miembros del equipo técnico del GDG. Las discrepancias en la evaluación fueron resueltas por medio de consenso.

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de metaanálisis, con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinados utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane[4] u otra herramienta, según el caso.

Finalmente, se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones por medio de la metodología GRADE (6).

5.2.2. Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada utilizando el sistema GRADE (6) aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para obtener posteriormente una calificación global de la evidencia de cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces, la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo de publicación.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (6). Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla 1.

[4] Véase http://ims.cochrane.org.

Tabla 1. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖⊖

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (6).

5.2.3. *Generación de recomendaciones*

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad del conjunto de la evidencia y los juicios de valores sobre el balance riesgo/beneficio, preferencias de los pacientes y, en algunos casos particulares, sobre las consideraciones respecto a la utilización de recursos asociada con las alternativas planteadas, se procedía a la redacción de las recomendaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quién la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local, y preferencias y valores de los pacientes.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de cuatro factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos asociados con las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla 2. En algunas preguntas se contó con evaluaciones económicas formales desarrolladas dentro del marco de la guía de práctica clínica, cuyo informe (que incluye la metodología empleada para su desarrollo) se encuentra en la segunda sección del presente documento. Cuando se contaba con información de las evaluaciones económicas, esta se tuvo en cuenta para generar tanto el contenido como la fortaleza de la recomendación.

Tabla 2. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

Grupo de usuarios	Recomendación *fuerte*	Recomendación *débil*
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (6).

En los casos en los que no existía evidencia suficiente, esta era equívoca o de muy baja calidad se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en el GDG. Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como "puntos de buena práctica". Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un "punto de buena práctica" o era una recomendación que requería el soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que no era sostenible o era absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica

Una vez formuladas las recomendaciones clínicas, el GDG y la unidad de apoyo metodológico en implementabilidad y formulación de indicadores procedieron al proceso de evaluación de las recomendaciones con el instrumento *Guideline Implementability Appraisal* (GLIA) (9), que busca identificar barreras intrínsecas de la guía para la implementación de las recomendaciones, con el fin de modificar y mejorar la redacción y contenidos de manera previa a la publicación de los documentos. Adicionalmente, se generó un documento con la priorización de recomendaciones para seguimiento, propuesta de indicadores de estructura, proceso y desenlace, y con la identificación de barreras y facilitadores externos para la implementación de las recomendaciones. La metodología y resultados de este proceso se describen en la tercera sección del presente documento.

Con la totalidad de las recomendaciones clínicas, los indicadores propuestos y la identificación de barreras y facilitadores para la implementación, se preparó el documento preliminar de la guía para pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte del GDG, de que hacen más beneficio que daño; sin embargo, requieren una validación por pares externos y una legitimación, es decir, armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados. Por estos motivos, la primera versión de las recomendaciones se sometió a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones, como se describe en los siguientes puntos.

7.1. Socialización

La primera etapa del proceso de validación (socialización) se surtió en la forma de presentación pública de la guía por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales,

secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron las recomendaciones preliminares y los resultados de las evaluaciones económicas, y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. la publicación de los documentos preliminares de la GPC en la página web de la Alianza Universitaria[2]. Por medio de las dos estrategias de socialización, el GDG recibió aportes y comentarios que analizó para decidir sobre la pertinencia y utilidad de su inclusión en el documento de la GPC.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no en los contenidos finales de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

7.2. Revisión externa

Una segunda etapa complementaria del proceso de validación de los contenidos de la GPC consistió en la revisión por pares externos, seleccionados por el grupo gestor (Ministerio de Salud y Protección Social, y Colciencias).

8. Participación de los implicados

8.1. Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica

La población blanco (pacientes) estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la GPC por medio de la estrategia de participación de pacientes, representantes de pacientes y sus asociaciones, como miembros del equipo de trabajo del grupo desarrollador. Los pacientes que fueron seleccionados para ser parte del grupo desarrollador fueron convocados de manera dirigida e identificados en los centros de atención asociados con las universidades de la Alianza.

Para la selección de los pacientes se evaluaron las hojas de vida y se realizaron declaraciones de intereses para determinar si existían o no intereses que pudieran entrar en conflicto con el interés primario de la guía. Para la selección de al menos dos pacientes o representantes que actuaran como miembros del GDG se privilegió la experiencia que tuvieran con la condición de interés, la capacidad y disponibilidad de trabajo en sesiones plenarias, y que idealmente cada uno de los pacientes

[2] http://www.alianzacinets.org.

seleccionados viniera de un contexto social y económico diferente, para contar con perspectivas diversas y experiencia con diferentes tipos de aseguramiento en salud.

Los pacientes participaron como miembros activos del GDG con voz y voto, particularmente en los siguientes momentos de desarrollo de la GPC: a. formulación de preguntas clínicas, b. identificación y graduación de desenlaces, c. formulación de recomendaciones y d. construcción del documento de información para pacientes y familiares.

Se nombró un facilitador de participación de los pacientes, miembro del equipo técnico del GDG, quien durante las reuniones de todo el equipo hacía las veces de interlocutor entre los profesionales clínicos y metodológicos y los pacientes, para facilitar la comprensión de los contenidos de las discusiones, permitir la participación activa y efectiva, y garantizar de esta manera la incorporación de sus perspectivas.

Cuando fue considerado necesario, los miembros de los equipos técnicos y de trabajo efectuaron consultas adicionales en la literatura y documentos relevantes sobre las perspectivas y preferencias de los pacientes respecto a la valoración de los desenlaces o sobre las alternativas en evaluación.

Durante las socializaciones se buscó de manera activa, por medio de invitaciones directas, la participación de pacientes, grupos o asociaciones de pacientes relevantes para la condición de interés de la GPC en desarrollo.

8.2. Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en dos puntos diferentes del proceso: alcances, objetivos, preguntas clínicas y desenlaces, y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG, por medio de reuniones presenciales y la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria[3]; los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y de las páginas web del Ministerio de Salud y Protección Social[4], y de la Alianza CINETS (representantes del ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco y del estamento académico).

[3] http://www.alianzacinets.org
[4] http://www.minsalud.gov.co

Referencias

1. Field MJ. Criteria for topic selection. En: Field MJ, Ed. Committee on methods for setting priorities for guidelines development, institute of medicine. Setting Priorities for clinical practice guidelines. 1st ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
2. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. 1995 August 16.
3. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 1ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care. 2006;18:167-76.
5. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2010.
6. GRADE working group. Grading of Recommendations assessment, development and evaluation [internet]. s. f. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
8. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010;182:E839-42; doi:10.1503/cmaj.090449
9. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guideline implementability appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005;5:23-30. doi 10.1186/1472-6947-5-23

Recomendaciones

A continuación se presentan los protocolos de recomendaciones que se elaboraron para el desarrollo de la GPC.

1. Evaluación diagnóstica complementaria del paciente adulto con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos.

1.1. Formulación del problema

1.1.1. Preguntas clínicas

Pregunta 1.1. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos que se les deben practicar a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia al inicio del tratamiento farmacológico y durante el seguimiento del tratamiento?

1.1.2. Fundamentación

Una vez realizado el diagnóstico de esquizofrenia, el MD se ve enfrentado a la toma de decisiones relacionadas con el seguimiento clínico y paraclínico en el marco del manejo integral del paciente. La farmacoterapia se considera la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia y su implementación racional puede influir en el control de varios de los síntomas de esta enfermedad y mejorar la integración psicosocial de los individuos afectados (1, 2). Sin embargo, los tratamientos psicofarmacológicos no son inocuos, pueden tener efectos en múltiples sistemas o procesos, como el hematológico (3-6), los metabólicos (7, 8) y el cardiovascular (9, 10), entre otros, y varían en el perfil de efectos colaterales indeseables desde un espectro leve (ejemplos: xerostomía o sialorrea) hasta un rango de riesgo vital para el paciente (ejemplos: síndrome neuroléptico maligno, cetoacidosis diabética y agranulocitosis) (11) [5].

A manera de ejemplo de la práctica clínica habitual, se encontró un estudio de cohorte retrospectiva en Estados Unidos en el que evaluaron el seguimiento del metabólico en 1.626 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los investigadores encontraron que el 53% de los sujetos tuvieron

[5] En la pregunta 2 se presenta la evidencia detallada de la seguridad de los antipsicóticos.

monitoreo de colesterol antes de iniciar un antipsicótico de segunda generación y el 40% durante el seguimiento hasta 180 días de la prescripción índice y solo el 24% lo recibió en ambos momentos, y el peso fue tomado en el 45% antes de la prescripción, el 47% en el seguimiento a 90 días y solo el 27% en ambos períodos (12). Aunque no se encontraron reportes en literatura de nuestro contexto sobre el tipo de práctica clínica relacionada con este tópico, se sospecha que los posibles hallazgos no serían muy diferentes a los expuestos, incluso para otras evaluaciones diagnósticas, y que existe en consecuencia una alta variabilidad en el ejercicio clínico relacionado con este tópico.

Varios grupos de investigadores han propuesto protocolos y recomendaciones de seguimiento clínico y paraclínico; estos se han desarrollado con consensos formales o informales en el marco de los servicios de salud de sus países de origen, el tipo de práctica clínica y las necesidades específicas de sus grupos poblacionales (2, 13-19) para mejorar la práctica clínica.

Por lo anterior, es de relevancia clínica que los factores que afectan el estado de salud de los pacientes sean abordados previamente a la implementación del tratamiento farmacológico, así como en las fases de mantenimiento terapéutico. La evaluación del estado de salud del paciente implica la realización de una historia clínica y el examen físico para determinar las variables que pueden ser potencialmente afectadas con el tratamiento farmacológico y que deben ser evaluadas de forma sistemática.

1.1.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias de evaluación diagnóstica complementarias basadas en la evidencia para el inicio y el seguimiento del tratamiento farmacológico del adulto con diagnóstico de esquizofrenia.
Aspecto clínico	Evaluación diagnóstica complementaria del paciente adulto con esquizofrenia en tratamiento con AP.
Usuarios	MD psiquiatras, MD (general o familiar) en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorios como hospitalarios
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase aguda y fase de mantenimiento en tratamiento con AP.
Alternativas identificadas	Hemograma Glicemia Perfil lipídico Transaminasas Creatinina Electrocardiograma IMC Hemoglobina glicosilada Perímetro abdominal
Desenlaces críticos	Mortalidad IAM Alteraciones hematológicas (agranulocitosis) Diabetes e hiperglicemia Síndrome metabólico Sobrepeso Dislipidemia Alteraciones en la conducción cardiaca Cambios en el funcionamiento hepático Cambios en la función renal
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía*, se tomó la decisión de responder la pregunta clínica mediante una revisión sistemática de	

novo de los desenlaces críticos. La búsqueda a partir de los desenlaces se basa en la consideración de que el objetivo de esta recomendación no es establecer si los paraclínicos listados sirven o no para determinar la alteración fisiológica en particular, sino para poder justificar en el marco de los riesgos potenciales de los desenlaces críticos la necesidad de hacer monitorización de variables fisiológicas que pueden ser alteradas por el uso de AP y que conlleven un riesgo para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia. Adicionalmente, se empelaron como ejemplo los esquemas presentados por las guías de Malasia 2009 (18), Suecia 2010 (17), De Hert 2011 (15) y Saiz-Ruiz 2008 (2), como modelos para la formulación de las recomendaciones, ajustándolos al contexto colombiano de acuerdo con la decisión del consenso del GDG.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de novo en PubMed, EMBASE, BVS y Cochrane para identificar estudios que reportaran la incidencia de los desenlaces críticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia y que identificó las publicaciones relevantes hasta agosto de 2013 (véase la tabla 4). Debido al alto volumen de resultados poco relevantes y a un número significativo de estudios ya incluidos para la evaluación de efectos adversos de las comparaciones cabeza a cabeza, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión adicionales para hacer la preselección más específica.
Criterios de inclusión y de exclusión	Inclusión Población: pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Desenlaces: los listados en el protocolo. Idiomas: español, inglés, francés. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos y cohortes Exclusión Estudios *post-hoc*, reportes de caso, series de casos, casos y controles, corte transversal, revisiones narrativas no sistemáticas y cartas al editor. Demencia, reportes de conjunto de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme o bipolares) que no tuviesen un análisis de subgrupos, de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias. Criterios adicionales: una vez preseleccionados los estudios con los criterios mencionados, se escogieron para apreciar aquellos que aportaran información para la frecuencia de toma de paraclínicos y estuvieran relacionados con los medicamentos evaluados en la pregunta 2, y se excluyeron aquellos que solo incluyeran comparaciones de medicamentos cabeza a cabeza (porque esos ya fueron evaluados para otra pregunta), salvo para mortalidad, agranulocitosis, y se excluyeron estudios que se refirieran a paraclínicos u otros exámenes no incluidos en la lista.
Selección de estudios	Se encontraron 1.469 artículos, de los cuales se preseleccionaron 83 referencias para apreciar. De los 83 artículos apreciados se incluyeron 28 para la elaboración de la recomendación, 7 más provenientes de una revisión sistemática incluida de buena calidad y se excluyeron 55 referencias por diversas razones: deficiencias metodológicas, el artículo no evaluaba directamente el desenlace crítico de la pregunta, evaluaban estudios no

	propuestos en las alternativas, no hacían análisis de subgrupos específicos para pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o hacían parte de un ya metaanálisis incluido. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "aceptable" o "alta calidad" de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.

Listado de estudios incluidos y excluidos	<u>Incluidos</u> <u>Mortalidad</u> Crump 2013 (20), Curkendall 2004 (21), Enger 2004 (22), Essali 2010 (23), Tiihonen 2009 (24), Weinmann 2009 (25). Incluidos de la revisión sistemática de Weinmann (25) Enger 2004 (22), Haukka 2008 (26), Henderson 2005 (27), Hennessy 2002 (28), Joukamaa 2006 (29), Montout 2002 (30), Morgan 2003 (31), Tiihonen 2006 (32), Waddington 1998 (33), Walker 1997 (34). <u>IAM o enfermedad isquémica cardiaca</u> Breese 2010 (35), Crump 2013 (20), Curkendall 2004 (21), Enger 2004 (22), Jakobsen 2008 (36), Lin 2010 (37). <u>Agranulocitosis</u> Alvir 1993 (3), Asenjo-Lobos 2010 (38), Essali 2010 (23), Pons 2012 (39). <u>Diabetes</u> Breese 2010 (35), Crump 2013 (20), Enger 2004 (22), Henderson 2005 (27), Kusumi 2011 (40), Lambert 2006 (41), Nielsen 2010 (42), Sacchetti 2005 (43), Mitchell 2013 (44). <u>Hiperglicemia</u> Mitchell 2013 (44). <u>Síndrome metabólico</u> Koponen 2010 (45), Mitchell 2013 (44). <u>Sobrepeso</u> Mitchell 2013 (44), Wirshing 1999 (46). <u>Dislipidemia</u> Breese 2010 (35), Crump 2013 (20), Mitchell 2013 (44). <u>Arritmias</u> Chung 2011 (47), Curkendall 2004 (21), Enger 2004 (22), Hennessy 2002 (28), Poluzzi 2012 (48). <u>Enfermedad hepática</u> Petit 1996 (49). <u>Enfermedad renal</u> No se encontró evidencia. <u>Excluidos por calidad</u>

	Atmaca 2002 (50), Bai 2006 (51), Bai 2011 (52), Bai 2013 (53), Bobes 2003 (54), Brauer 2011 (55), Brown 2010 (56), Brown 2012 (57), Camm 2012 (58), Capasso 2008 (59), Chae 2001 (60), Chan 2005 (61), Chen 2010 (62), Chiu 2010 (63), Chong 2003 (64), Chong 2009 (65), Chwastiak 2010 (66), Goff 2005 (67), Hough 2011 (68), Jerrell 2007 (69), Kelly 2010 (70), Khan 2007 (71), Kisely 2013 (72), Kolotkin 2008 (73), Kurdyak 2012 (74), Laursen 2007 (75), Laursen 2011 (76), Miceli 2010 (77), Morden 2012 (78), Morrato 2008 (79), Ou 2013 (80), Pérez-Iglesias 2009 (81), Ran 2007 (82), Ran 2008 (83), Ran 2009 (84), Ratanajamit 2010 (85), Reaven 2009 (86), Rettenbacher 2005 (87), Saddichha 2008 - diabetes (88), Saddichha 2008 - síndrome metabólico (89), Sernyak 2002 (90), Smith 2009 (91), Stucchi 1997 (92), Suzuki 2011 (93), Tenback 2012 (94), Wenzel-Seifert 2011 (95), Yood 2008 (96) y Zhang 2012 (97). <u>Por información no útil o relevante para responder la pregunta</u> Carlson 2006 (98), Chiu 2006 (99), Fors 2007 (100), Mackin 2007 (101), Morrato 2009 (102), Tsan 2012 (103) y Tsuang 1977 (104). Excluidos de la revision sistemática de Weinmann (25): Bralet 2000 (105), Osborn 2007 (106).

Tabla 2. Estrategias de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección por desenlaces: pregunta1.1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
Mortalidad				
EMBASE	schizophrenia'/exp AND 'mortality'/exp	('clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	73	29
PUBMED	"Mortality"[Mesh] AND "Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh]	Systematic Reviews; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Adult: 19+ years	55	
BVS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(mortalidad)))	db:("IBECS" OR "COCHRANE-CENTRAL" OR "DECS" OR "HomeoIndex" OR "LILACS")	16	
IAM				
EMBASE	'heart infarction'/exp AND 'schizophrenia'/exp	('clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	88	8
PUBMED	"Myocardial Infarction"[Mesh] AND "Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh]	Systematic Reviews; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Adult: 19+ years	51	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(infarto del miocardio)))	db:("IBECS" OR "COCHRANE-CENTRAL" OR "DECS" OR "HomeoIndex" OR "LILACS")	9	

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
Agranulocitosis				
EMBASE	'agranulocytosis'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	41	6
PubMed	"Agranulocytosis" [Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])	90	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(agranulocitosis)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "IBECS" OR "LILACS" OR "COCHRANE-EED_ABSTRACTS" OR "INDEXPSI")	23	
COCHRANE	"agranulocytosis":ti,ab,kw and "schizophrenia" (Word variations have been searched)	Ninguno	4	
Diabetes mellitus				
EMBASE	'diabetes mellitus'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	132	10

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
PUBMED	"Diabetes Mellitus"[Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])	67	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(diabetes mellitus)))	db:("LILACS" OR "COCHRANE-CENTRAL" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS" OR "LIS" OR "COCHRANE-EED_ABSTRACTS") AND type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews" OR "case_control")	21	
Síndrome metabólico				
EMBASE	metabolic syndrome x'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	52	3
PubMed	Metabolic Syndrome X[Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])		
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(síndrome x metabólico)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "IBECS" OR "LILACS")		
Arritmias				

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
EMBASE	'heart arrhythmia'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	219	9
PubMed	"""Schizophrenia""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Paranoid""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Disorganized""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Catatonic""[Mesh] AND ""Arrhythmias, Cardiac""[Mesh]	((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp]) AND ""adult""[MeSH Terms]) NOT (""Dementia""[Mesh] AND ((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])) AND ((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])"	22	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(arritmia)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS")	7	
Dislipidemia				
EMBASE	'dyslipidemia'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND [adult]/lim AND [embase]/lim	27	1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
PubMed	"""Schizophrenia""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Paranoid""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Disorganized""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Catatonic""[Mesh] AND ""Dyslipidemias""[Mesh]	((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp]) AND ""adult""[MeSH Terms]) NOT (""Dementia""[Mesh] AND ((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])) AND ((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])"	27	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(dislipidemias)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS"	11	
Hiperglicemia				
EMBASE	hyperglycemia'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND [adult]/lim AND [embase]/lim	40	3
PubMed	"""Schizophrenia""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Paranoid""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Disorganized""[Mesh] OR ""Schizophrenia, Catatonic""[Mesh] AND ""Hyperglycemia""[Mesh]	((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp]) AND ""adult""[MeSH Terms]) NOT (""Dementia""[Mesh] AND ((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])) AND ((Clinical Trial, Phase	16	

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
		IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND ""adult""[MeSH Terms])"		
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(hiperglicemia)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS")	5	
Sobrepeso				
EMBASE	obesity'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	135	10
PubMed	Overweight[Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((systematic[sb] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])	65	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(sobrepeso)))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS")	19	
Enfermedad hepática				

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
EMBASE	liver disease'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	53	1
PubMed	Liver Diseases[Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb]) AND "adult"[MeSH Terms])	4	
LILACS	(tw:((tw:(esquizofrenia)) OR (tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(hepatopatías))	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS")	1	
Enfermedad renal				
EMBASE	kidney disease'/exp AND ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia')	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [adult]/lim AND [embase]/lim	27	0
PubMed	Kidney Diseases[Mesh] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	((Comparative Study[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])	2	
LILACS	tw:((tw:((tw:(esquizofrenia)) OR	db:("COCHRANE-CENTRAL" OR "LILACS" OR	1	

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Resultado	
			Encontrados	Tamizados[a]
	(tw:(esquizofrenia catatónica)) OR (tw:(esquizofrenia hebefrénica)) OR (tw:(esquizofrenia paranoide)))) AND (tw:(enfermedades renales)))	"IBECS" OR "COCHRANE-DARE_ABSTRACTS")		

[a]: *número de artículos preseleccionados luego de la revisión pareada y la eliminación de artículos duplicados.*

1.1.4. Resumen de hallazgos y calidad de la evidencia

En el anexo 2.1 de la tabla de evidencia se presentan los resúmenes detallados de los artículos incluidos como evidencia para la formulación de las recomendaciones. La calidad general de la evidencia es baja considerando que la mayoría de los reportes provienen de estudios de observaciones que tienen riesgo de sesgo y algunos diseños tienen limitaciones metodológicas. A continuación se exponen los hallazgos principales para cada uno de los desenlaces.

1.1.4.1. Mortalidad[6]

Se incluyeron seis artículos de estas búsquedas que reportaron la evaluación de la mortalidad en pacientes con esquizofrenia: en tres se comparaba la mortalidad de personas con esquizofrenia con la de la población general (20-22); una revisión sistemática que incluyó estudios que evaluaran la asociación entre mortalidad y el uso de AP en estudios observacionales (25); un metaanálisis que comparó el uso de clozapina con AP típicos agrupados (23) y un estudio posterior a la revisión que evaluó la asociación entre AP y mortalidad según el tipo de fármaco (24). También se consideró la evidencia presentada en el protocolo de recomendación 2[7] de los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza entre AP para el desenlace de mortalidad (ítem 2.1.4.5). En la tabla 5 se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta.

En los tres estudios en los que se compara la mortalidad en los pacientes con esquizofrenia frente a la población general se encontró una mayor mortalidad en los primeros. En el estudio de Crump y colaboradores (20) los pacientes tuvieron una mayor mortalidad por todas las causas: cardiovascular, cáncer, diabetes mellitus, influenza o neumonía y EPOC. Los autores afirmaron que en los casos de muerte por enfermedad isquémica cardiaca o por cáncer la probabilidad de recibir un diagnóstico 30 días o más antes de la muerte fue menor que para la población general, y al ajustar por esta variable la fuerza de la asociación disminuyó para infarto (HR ajustado: 1,36 IC 95% [1,05; 1,77]) y no se encontró asociación con cáncer (HR ajustado: 1,04 IC 95% [0,87; 1,24]) (20). En el estudio de Curkendall y colaboradores (21) también se encontró que las personas con esquizofrenia tenían una mayor mortalidad por todas las causas incluyendo la cardiovascular, y en el de Enger y colaboradores (22) se halló una mayor densidad de incidencia en la mortalidad por las variables estudiadas: mortalidad general, mortalidad cardiovascular y causas diferentes a suicidio en personas con esquizofrenia al compararlas con la población general.

---

[6] No se considera la mortalidad por suicidio y por accidentes de forma individual, debido a que estos desenlaces específicos no son relevantes para la toma de decisiones para los estudios con paraclínicos.

[7] En el protocolo de recomendaciones número 2 se presentan en detalle la búsqueda, la evidencia incluida y su calidad. En este protocolo se presenta una síntesis de las conclusiones de los hallazgos descritos en ese protocolo de recomendaciones, que son relevantes para la toma de decisiones.

En la revisión sistemática de Weinmann 2009 (25) incluyeron doce estudios de cohortes que evaluaron la asociación de mortalidad con el uso de AP en personas con diagnóstico de esquizofrenia (véase tabla 5); de estos se incluyeron diez. En esta revisión los autores reportaron que la mayoría de los estudios fallaron en un adecuado control de las variables de confusión; debido a la heterogeneidad de los estudios, medición del desenlace, duración y análisis estadístico, no les fue posible metaanalizar los resultados. Los tiempos de seguimiento oscilaron entre dos y 17 años, y al comparar sus resultados y forma de medición fueron muy heterogéneos. En general, se encontró una mayor mortalidad en pacientes con esquizofrenia que reciben AP (22, 28, 34); en algunos se evidenció un gradiente dosis respuesta (a mayor número de AP suministrados, mayor riesgo de muerte) (29,33); en otro estudio la falta de antipsicótico se asoció a mayor riesgo (32) y en otros estudios los resultados no fueron concluyentes (26, 30, 31). Adicionalmente, se presentaron algunos factores asociados al incremento de la mortalidad, como la raza, el IMC ≥ 27 kg/m^2, el uso de ansiolíticos y el no uso de anticolinérgicos (27, 31, 33).

Al comparar la mortalidad dependiendo del uso de antipsicótico, Tiihonen y colaboradores (24) describieron que el riesgo de mortalidad global era menor con el uso de clozapina, pero mayor con risperidona, haloperidol, quetiapina y otros AP al compararlo con la mortalidad en el grupo de sujetos que recibieron perfenazina. No hubo diferencias en el riesgo de muerte por causas cardiacas.

En el metaanálisis de los ECA de clozapina frente a AP típicos agrupados no se obtuvieron resultados conclusivos sobre el riesgo de mortalidad asociada al uso de la clozapina (23).

De la evidencia incluida para el desenlace de mortalidad de las comparaciones cabeza a cabeza de los AP del protocolo 2 se encontró que los resultados de los ECA no fueron conclusivos para trece de quince comparaciones en las que se reportó el evento (38, 107-113) y se evidenció una asociación entre el uso de haloperidol y mayor mortalidad al compararlo con clozapina y risperidona durante la duración de la prescripción (102, 103) (véase ítem 2.1.4.5).

.

Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre mortalidad de pacientes con esquizofrenia.

Referencia	Población/ Seguimiento/ Diseño/ Lugar	Desenlace: Mortalidad	Resultado (IC 95%)
Crump 2013 (20)	n: 8.277 con esquizofrenia, 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Seguimiento a siete años. Cohorte prospectiva. Suecia	General mujeres [a]	HR: 2,66 (2,44; 2,90)
		General hombres [a]	HR: 2,21 (2,04; 2,39)
		Cardiovascular mujeres [a]	HR: 2,91 (2,53; 3,34)
		Cardiovascular hombres [a]	HR: 2,32 (2,03; 2,65)
		Diabetes mellitus mujeres [a]	HR: 4,08 (2,65; 6,25)
		Diabetes mellitus hombres [a]	HR: 2,11 (1,34; 3,33)
Curkendall 2004 (21)	n: 3.022 con esquizofrenia, 12.088 controles de la población general (cuatro por cada caso, pareado por sexo y edad). Seguimiento a cinco años. Cohorte retrospectiva. Canadá.	General [c]	RDI: 2,8 (2,30; 3,40)
		Cardiovascular [c]	RDI: 2,2 (1,70; 2,80)
Enger 2004 (22).	n: 1.920 con esquizofrenia, 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, apareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Recolección de datos por cuatro años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos.	General [d]	RDI: 4,41 (2,96; 7,91)
		Diferente de suicidio [d]	RDI: 2,18 (1,14; 4,8)
		Cardiovascular [d]	RDI: 1,3 (0,25; 6,65)
Enger *et al.* 2004 (22) en Weinmann 2009 (25)	n: 1.920 con esquizofrenia, 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, apareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Recolección de datos por cuatro años, seguimiento 1,76 años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 5/8)	Asociada a uso de AP	RDI: 4,41 (2,96; 7,91)
		Asociada a uso de AP típico	RDI: 4,59 (1,67; 12,58)
		Asociada a uso de AP atípico	RDI: 4,35 (0,97; 19,62)
		Asociada a uso de ambos AP	RDI: 3,74 (1,04; 13,54)
Haukka *et al.* 2008 (26) en Weinmann 2009 (25)	n: 1.611 sujetos con esquizofrenia y antecedente de intento de suicidio; compararon usuarios actuales con no usuarios. Edad promedio al ingreso: 37,8 años. Cohorte retrospectiva. Finlandia. Seguimiento por 4,3 años. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 3/8)	Por cualquier causa en sujetos que nunca usaron AP frente a los que los usaron en el pasado, pero los detuvieron.	HR: 1,65 (0,95; 1,85)
		Por cualquier causa en sujetos que nunca usaron AP frente a los usuarios actuales de estos.	HR: 0,72 (0,42; 1,23)
Henderson	n: 96 sujetos con esquizofrenia o trastorno	Asociada a raza: hispanoamericanos	OR: 11,3 (1,1; 118,1)

Referencia	Población/ Seguimiento/ Diseño/ Lugar	Desenlace: Mortalidad		Resultado (IC 95%)
2005 (27) en Weinmann 2009 (25)	esquizoafectivo en manejo con clozapina. Edad promedio al inicio de clozapina: 36,5 años. Seguimiento por diez años. Cohorte única retrospectiva. Estados Unidos [e]. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 5/8)	Asociada a IMC ≥ 27 kg/m^2		OR: 1,2 (1,06; 1,40)
Hennessy 2002 (28) [f] en Weinmann 2009 (25)	n: 47.820 sujetos con esquizofrenia con más de una prescripción oral por 30 días de tioridazina, haloperidol, risperidona o por siete días de clozapina. Dos grupos de control: pacientes con tratamiento para glaucoma y para psoriasis. Seguimiento por tres años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 4/8)	Clozapina frente a glaucoma [g]		RDI: 3,4 (2,1; 5,5),
		Clozapina frente a psoriasis [g]		RDI: 2,6 (1,5; 4,5)
		Clozapina frente a haloperidol [g]		RDI: 0,8 (0,5; 1,2)
		Haloperidol frente a glaucoma [g]		RDI: 4,5 (3,6; 5,7)
		Haloperidol frente a psoriasis [g]		RDI: 3,2 (2,2; 4,8),
		Risperidona frente a glaucoma [g]		RDI: 5,8 (4,3; 8,0)
		Risperidona frente a psoriasis [g]		RDI: 4,1 (2,7; 6,4)
		Risperidona frente a haloperidol [g]		RDI: 1,4 (1,1; 1,9)
Joukamaa 2006 (29) en Weinmann 2009 (25)	n: 99 sujetos con esquizofrenia mayores de 30 años. AP típicos comparados con población general. Seguimiento a 17 años. Cohorte prospectiva. Finlandia. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 6/8)	General [h]		RR: 2,25 (1,61; 3;15)
		No uso de AP en la línea de base [i]		RR: 1,29 (0,53; 3,11)
		Un AP en la línea de base [i]		RR: 2,97 (1,64; 5,38),
		Dos AP en la línea de base [i]		RR: 3,21 (1,93; 5,35),
		Tres o más AP en la línea de base [i]		RR: 6,83 (3,40; 13,71)
		Por el incremento de un AP [h]		RR: 2;50 (1,46; 4;30)
Montout 2002 (30) en Weinmann 2009 (25)	n: 3.474 con esquizofrenia. Seguimiento a cuatro años. Cohorte retrospectiva. Francia. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 3/8)	General [j] (se comparó cada grupo de AP contra todos los otros)	Fenotiazinas	OR: 1,00 (0,67; 1,47)
			Butirofenonas	OR: 0,77 (0,55; 1,10)
			Benzamidas	OR: 0,76 (0,45; 1,23)
			Otros	OR: 1,25 (0,81; 1,90)
Morgan 2003 (31) en Weinmann 2009(25)	n: 72 sujetos con esquizofrenia. Edad promedio 56,8 años al inicio (20 a 83 años), AP típicos. Cohorte prospectiva frente a población general. Irlanda. Seguimiento por 7,5 años.	General		RR: 2,06 (1,40; 2,80)
		Uso actual de ansiolíticos/hipnóticos		RR: 4,26 (1,18; 15,39)
		Dosis antipsicótica actual		RR: 1,00 (0,99; 1,01)
		Número de AP concurrentes		RR 0,92 (0,41; 2,06)

Referencia	Población/ Seguimiento/ Diseño/ Lugar	Desenlace: Mortalidad		Resultado (IC 95%)
	(Puntaje de calidad presentado en el reporte: 6/8)	Anticolinérgico actual		RR: 1,91 (0,68; 5,36)
Tilhonen 2006 (32) en Weinmann 2009 (25)	n: 2.230 personas hospitalizadas por primera vez por un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Seguimiento: 3,6 años. Cohorte retrospectiva poblacional Finlandia. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 5/8)	Riesgo de muerte por no uso actual de AP frente uso actual [k]		RR: 12,3 (6,0; 24,1)
		Riesgo atribuible poblacional		83% (68%; 91%)
Waddington 1998 (33) en Weinmann 2009 (25)	n: 88 pacientes con esquizofrenia. Seguimiento a 10 años. Cohorte prospectiva sin grupo control. Irlanda. (Puntaje de calidad presentado en el reporte: 6/8)	Predictores de sobrevida reducida	Máximo número de AP suministrados concurrentemente	RR: 2,46 (1,10; 5,47)
			Ausencia de tratamiento con anticolinérgicos	RR: 1,14 (1,00; 1;30)
			Tiempo en años desde el retiro final de los AP	RR: 3,33 (0,99; 11,11)
Walker 1997 (34) en Weinmann 2009 (25)	n: 67.072 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina. Edades desde 10 hasta los 94 años. Seguimiento: 2.5 años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos.	Frente a la población general		RME: 1,73 (1,56; 1,91)
		Uso actual frente a uso en el pasado en sujetos entre 10 y 54 años [l]		RME: 0,46 (0,37; 0,59)
		Uso reciente frente a uso en el pasado en sujetos entre 10 y 54 años [l]		RME: 1,69 (1,28; 2,25)
		Uso actual frente a uso en el pasado en sujeto entre 55 y 94 años [l]		RME: 0,51 (0,41; 0,63)
		Uso reciente frente a uso en el pasado en sujetos entre 55 y 94 años [l]		RME: 1,74 (1,38; 2,19)
Tiihonen 2009 (24)	66.881 con esquizofrenia, se comparó cada AP con perfenazina (HR: 1,00). Seguimiento a once años. Cohorte. Finlandia.	Clozapina [m]	Global	HR: 0,74 (0,60; 0,91)
			Isquemia cardiaca	HR: 0,78 (0,54; 1,12)
		Polifarmacia [m]	Global	HR: 1,08 (0,92; 1,26)
			Isquemia cardiaca	HR: 0,97 (0,77; 1,21)
		Olanzapina [m]	Global	HR: 1,13 (0,93; 1,36)
			Isquemia cardiaca	HR: 0,88 (0,63; 1,21)

Referencia	Población/ Seguimiento/ Diseño/ Lugar	Desenlace: Mortalidad		Resultado (IC 95%)
		Risperidona [m]	Global	HR: 1,34 (1,12; 1,62)
			Isquemia cardiaca	HR: 1,17 (0,89; 1,54)
		Haloperidol [m]	Global	HR: 1,37 (1,10; 1,72)
			Isquemia cardiaca	HR: 1,24 (0,91; 1,69)
		Quetiapina [m]	Global	HR: 1,41 (1,09; 1,82)
			Isquemia cardiaca	HR: 0,83 (0,52; 1,34)
		Otros (AP raramente usados)	Global	HR: 1,45 (1,24; 1,69)
			Isquemia cardiaca [f]	HR: 1,21 (0,97; 1,51)
Essali 2010 (23)	n: 1.243 sujetos con esquizofrenia, 12 ECA, Clozapina frente a haloperidol, clorpromazina y flufenazina. Seguimientos entre 12 y 30 semanas. Metaanálisis.	General		RR: 0,56 (0,14; 2,27)

Notas: AP: antipsicótico, HR: Hazard ratio, RR: Riesgo Relativo, RDI: Razón de densidad de incidencia (o del inglés Rate Ratio), OR: Odds Ratio, IMC: índice de masa corporal, ECA: ensayo clínico controlado, RME: Razón de mortalidad estandarizada, IC: intervalo de confianza.

[a]: *Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.*

[c]: *Ajustado por hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedad pulmonar o cardiovascular.*

[d]: *Ajustado por sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación antipsicótica reclamada.*

[e]: *Los resultados del modelo de suertes proporcional de Cox no mostraron resultados de asociación significativa para afroamericanos, edad, nivel de colesterol total, nivel de triglicéridos séricos, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, fumar, dosis de clozapina, tratamiento con valproato y diabetes.*

[f]: *Muerte súbita o cardiovascular específica.*

[g]: *Ajustado por enfermedades crónicas, uso de medicamentos arritmogénicos, antiarrítmicos o con repercusiones cardiovasculares en el pasado o en la actualidad.*

[h]: *Ajustado por edad, sexo, nivel de educación, presión sistólica, presión diastólica, colesterol total y HDL, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, diabetes y otra enfermedad somática.*

[i]: *Ajustado por edad y sexo.*

[j]: *Ajustado por edad, sexo, intentos previos de suicidio, número de neurolépticos, comorbilidades y tiempo de enfermedad.*

[k]: *Ajustado por edad, sexo, año, duración de la hospitalización índice, duración del seguimiento, número de hospitalizaciones previas y propensión de iniciar un AP específico diferente del*

haloperidol.

[l:] *Ajustada por edad, sexo y raza.*

[m:] *Sexo, edad, duración de la enfermedad, tratamiento hospitalario previo por intento de suicidio, esquizofrenia, cáncer, enfermedad cardiaca isquémica y tiempo desde el inicio del seguimiento.*

1.1.4.2. IAM

Se incluyeron seis estudios que reportaron la evaluación de la morbilidad por IAM o enfermedad cardiaca isquémica en pacientes con esquizofrenia (20-22, 35-37). En la tabla 6 se presentan los resultados de los estudios incluidos.

En el reporte de Crump y colaboradores (20) informan que no encontraron que el riesgo de enfermedad isquémica cardiaca en personas con esquizofrenia comparado con personas de la población general fuera mayor durante un seguimiento de siete años y ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias. Curkendall y colaboradores (21) tampoco encontraron mayor riesgo de infarto de miocardio agudo durante cinco años de seguimiento y al ajustar por edad, sexo y comorbilidades.

Por otro lado, en el estudio de Breesse y colaboradores (35) reportaron un riesgo de síndrome coronario agudo ligeramente superior en pacientes con esquizofrenia comparado con los controles sin la enfermedad, en un modelo no ajustado. Enger y colaboradores (22) encontraron que la razón de densidad de incidencia de infarto era mayor en personas con esquizofrenia tratados con AP al compararlos con controles poblacionales, al igual que en el estudio de Lin 2009 (37), en el que el riesgo de infarto en personas con esquizofrenia comparado con controles era mayor tanto para hombres como para mujeres en todos los grupos etarios.

El único estudio en el que se comparan patologías mentales –Jakobsen 2007 (36) – halla que los pacientes con esquizofrenia tienen menos riesgo de infarto que las personas con depresión. En el anexo 2.1 se presentan las tablas de evidencia de los artículos incluidos.

En general, estos estudios tienen limitaciones metodológicas por su diseño y riesgo de sesgos; en algunos la duración del seguimiento no es clara, reportan el tiempo de recolección de datos; en uno la evaluación de la asociación del desenlace no está ajustada por potenciales factores de confusión, por lo que su calidad de evidencia es baja.

Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre IAM en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado asociación (IC 95%)
Breese 2010 (35)	n: 28.755 con esquizofrenia; n: 2.281.636 controles de la población general. Estudio transversal en una cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento: once años de recolección de datos.	Síndrome coronario agudo	OR: 1,09 (1,01; 1,18)
Crump 2013 (20)	n: 8.277 con esquizofrenia; n: 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Cohorte. Suecia. Siete años de seguimiento.	Enfermedad isquémica cardiaca en mujeres	HR [a]: 1,04 (0,90; 1,20)
		Enfermedad isquémica cardiaca en hombres	HR [a]: 0,98 (0,87; 1,10)
Curkendall 2004 (21)	n: 3.022 con esquizofrenia; n: 12.088 controles de la población general (cuatro por cada caso, pareado por sexo y edad). Cohorte retrospectiva. Canadá. Cinco años de seguimiento.	IAM	RR [b]: 0,9 (0,6; 1,4)
Enger 2004 (22).	n: 1.920 con esquizofrenia tratados con AP; n: 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, pareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Cohorte retrospectiva. Estados Unidos. Datos recolectados por cuatro años.	Infarto de miocardio	RDI [c]: 4,81 (2,44; 9,46)
Jakobsen 2007 (36)	n: 15.710 con esquizofrenia; n: 59.049 con depresión. Cohorte retrospectiva. Dinamarca. Seguimiento a 24 años.	IAM	RDI [d]: 0,77 (0,65; 0,91)
Lin 2009	n: 7.353 con esquizofrenia; n: 22.059 controles (pareados por edad y sexo). Cohorte retrospectiva. Taiwán. Seguimiento a seis años.	IAM todo el grupo	HR [e]: 1,83 (1,62; 2,05)
		IAM mujeres	HR [e]: 1,98 (1,63; 2,42)
		IAM hombres	HR [e]: 1,74 (1,49; 2,03)

Notas: HR: Hazard ratio, RR: Riesgo Relativo, RDI: Razón de densidad de incidencia, OR: Odds Ratio, IAM: Infarto agudo de miocardio. IC: intervalo de confianza

[a]: *Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.*

[b]: *Ajustado por edad, sexo y comorbilidades*

[c]: *Ajustado por sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación antipsicótica reclamada.*

[d]: *Ajustado por edad y sexo.*

[e]: *Ajustado por sexo, edad, variables sociodemográficas y comorbilidades médicas.*

1.1.4.3. Alteraciones hematológicas

Se incluyeron cuatro estudios que reportaron la evaluación de la agranulocitosis en pacientes que usaban clozapina (3,23,38,39); también se consideró la evidencia presentada en el protocolo de recomendación 2[8] de los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza entre AP para el desenlace de agranulocitosis (38, 114) (ítem 2.1.4.8.3). En la tabla 7 se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta.

En el metaanálisis de Asenjo-Lobos y colaboradores (38) el uso de clozapina comparado con olanzapina se asociaba a una disminución en el número de leucocitos a corto, mediano y largo plazo; sin embargo, esta diferencia no se mantenía al compararlo con quetiapina ni risperidona; reportaron agranulocitosis solo para la comparación con olanzapina, cuyo resultado no fue concluyente. En la evidencia de NICE 82 (114) reportaron el desenlace para la comparación de haloperidol con clozapina y su resultado tampoco fue concluyente (véase protocolo de recomendación 2 ítem 2.1.4.8.3).

En el metaanálisis de Essalli y colaboradores (23) se encuentran diferencias en el riesgo de anormalidades sanguíneas con el uso de clozapina a corto plazo al compararlo con AP típicos en general.

En el estudio de cohorte retrospectiva de Alvir y colaboradores (3) se encontró un mayor riesgo al inicio del tratamiento (en los primeros tres meses). De los 73 sujetos que desarrollaron el efecto: 23 lo hicieron en los primeros 2 meses, 61 en los primeros 3 meses, 70 en 6 meses y un sujeto al año de tratamiento. Se encontró una asociación con las mujeres y con la edad (en extremos de edad el riesgo aumenta), pero no con la dosis del medicamento.

A diferencia de los estudios anteriores, Pons 2012 (39), en un seguimiento a cinco años, no halló ningún caso incidente en 271 sujetos y, a diferencia de los otros estudios, se encontró un aumento del conteo de leucocitos al inicio del tratamiento.

---

[8] En el protocolo de recomendaciones número 2 se presentan en detalle la búsqueda, la evidencia incluida y su calidad. En este protocolo se presenta una síntesis de las conclusiones de los hallazgos descritos en el protocolo 2.

Tabla 5. Resumen de la evidencia de agranulocitosis por el uso de AP

Referencia	Población/seguimiento/diseño/ lugar	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Alvir 1993 (3)	n: 11.555 con esquizofrenia y recibiendo clozapina. Seguimiento de 1,5 años. Dosis máxima: 452 mg/día. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos.	Incidencia acumulada de agranulocitosis a un año	0,8% (0,61; 0,99)
		Incidencia acumulada de agranulocitosis a 1,5 años	0,91% (0,62; 1,2)
Pons 2012 (39)	n: 231 sujetos en tratamiento con clozapina. Cohorte prospectiva. España. Seguimiento a 18 semanas.	Casos de agranulocitosis	0/231
Essali 2010 (23) Metaanálisis	n: 16/230 clozapina; n: 12/232 haloperidol, clorpromazina y flufenazina. Dos estudios a largo plazo.	Anormalidades hematológicas	RR: 1,35 (0,66; 2,79)
	n: 16/507 clozapina; n: 0/524 haloperidol, clorpromazina y flufenazina. 13 estudios.	Anormalidades hematológicas	RR: 7,09 (1,96;25,62)

Notas: RR: Riesgo Relativo, IC: intervalo de confianza

1.1.4.4. Diabetes mellitus e hiperglicemia

Se incluyeron diez estudios que reportaron la evaluación de la diabetes en pacientes con esquizofrenia (20, 22, 27, 35, 40-43, 88, 98) y un metaanálisis que reportó la prevalencia de diabetes en estudios observacionales (44). También se consideró la evidencia presentada en el protocolo de recomendación 2 de los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza entre AP para el desenlace de diabetes (ítem 2.1.4.8.4.4.). En la tabla 8 se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta. Los seguimientos en los estudios fueron desde uno hasta once años.

En el artículo de Mitchell y colaboradores (44) estimaron la prevalencia de diabetes mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados chi^2 38,3; $p < 0,000$ y frente a primer episodio chi^2 92,9; $p < 0,000$) (44).

La asociación entre diabetes mellitus con el diagnóstico de esquizofrenia cuando se comparan los pacientes con la enfermedad mental y la población general fue evaluada en cuatro estudios (20-22, 35).

En el reporte de y colaboradores (35) el OR fue mayor para hombres entre 30 y 49 años con diagnóstico de esquizofrenia, pero no para el resto de las edades; en las mujeres fue mayor para todos los grupos etarios, aunque la asociación perdió fuerza con el aumento de la edad. De igual forma, se encontró una asociación significativa entre esquizofrenia y diabetes en el reporte de Curkendall y colaboradores (21). En el estudio de Crump y colaboradores (20) se encontró un mayor riesgo de tener un diagnóstico de diabetes posterior al diagnóstico de esquizofrenia tanto en hombres como en mujeres. En el estudio de Enger y colaboradores (22) reportaron un mayor riesgo de incidencia de diabetes que en el grupo de control.

Al estudiar los factores asociados que predijeran la progresión a diabetes en pacientes con esquizofrenia en un año de seguimiento, Kusumi y colaboradores (40) encontraron que el antecedente familiar de diabetes, niveles séricos de colesterol total ≥ 220 mg/dl y de triglicéridos ≥ 150 mg/dl tenían un efecto significativo. Henderson y colaboradores encontraron una asociación fuerte con la raza (afroamericanos e hispanoamericanos) y débil con el IMC.

Para la evaluación de la asociación del uso de AP en pacientes con esquizofrenia y desarrollo de diabetes mellitus se encontraron cuatro estudios (41-43, 88). Lambert y colaboradores (41) hallaron que los pacientes que iniciaron tratamiento antipsicótico de segunda generación por primera vez y aquellos a los que se les recetó olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina tienen mayor riesgo de presentar diabetes en comparación con los que tomaron haloperidol.

Nielsen y colaboradores (42) informaron que el riesgo de acelerar el inicio de la diabetes al recibir un tratamiento inicial con olanzapina fue significativo, que a mayor edad de la prescripción del antipsicótico era mayor el riesgo y de igual forma si se recibía medicación antihipertensiva o hipolipemiante. Adicionalmente, afirmaron que los sujetos que descontinuaron la olanzapina no tuvieron incremento del riesgo comparado con pacientes que no la recibieron en ningún momento en el período de estudio. También hallaron que las variables asociadas con el aumento de la incidencia de diabetes dentro de los tres meses de su desarrollo fueron el uso de olanzapina, AP de primera generación de baja potencia o clozapina. En este estudio ningún tratamiento se asoció con el incremento de la diabetes durante el período entero de seguimiento (42).

Sacchetti y colaboradores (43) vieron que tanto el uso de olanzapina como de risperidona, quetiapina y haloperidol se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar diabetes, controlado por sexo y edad. Las asociaciones fueron muy fuertes, particularmente para los atípicos, pero una limitación importante del este estudio fue la falta de control por otros factores de riesgo lo que modifica la confiabilidad de estos resultados.

De la evidencia encontrada para la pregunta de seguridad de los AP descrita en el protocolo de recomendación 2 (ítem 2.1.4.8.4.4.), se encontró solamente el reporte de este desenlace para tres comparaciones: haloperidol frente a olanzapina (108, 109), amisulprida frente a olanzapina (107) y clozapina frente a olanzapina (38). Ninguno de los resultados fue concluyente.

Tabla 6. Resumen de la evidencia de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace: diabetes mellitus	Resultado (IC 95%)
Breese 2010 (35)	n: 28.755 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia; n: 2.281.636 controles de la población general. Estudio transversal de una cohorte retrospectiva. Canadá. Recolección de datos por once años.	Hombres de 20-29 años [a]	OR: 1,18 (0,79; 1,76)
		Hombres de 30-39 años [a]	OR: 1,57 (1,30; 1,91)
		Hombres de 40-49 años [a]	OR: 1,19 (1,05; 1,36)
		Hombres de 50-59 años [a]	OR: 1,03 (0,91; 1,16)
		Hombres de 60-69 años [a]	OR: 1,08 (0,93; 1,25)
		Hombres de 70 y más [a]	OR: 1,06 (0,92; 1,21)
		Mujeres de 20-29 años [a]	OR: 2,49 (1,78; 3,49)
		Mujeres de 30-39 años [a]	OR: 1,72 (1,44; 2,04)
		Mujeres de 40-49 años [a]	OR: 1,58 (1,40; 1,78)
		Mujeres de 50-59 años [a]	OR: 1,34 (1,20; 1,50)
		Mujeres de 60-69 años [a]	OR: 1,21 (1,06; 1,38)
		Mujeres de 70 y más [a]	OR: 1,20 (1,08; 1,33)
Crump 2013 (20)	n: 8.277 con esquizofrenia; n: 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Cohorte sueca. Seguimiento a siete años.	Hombres [b]	HR: 2,15 (1,96; 2,36)
		Mujeres	HR: 1,68 (1,54; 1,83)
Curkendall 2004 (21)	n: 3.022 con esquizofrenia; n: 12.088 controles de la población general. Cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento a cinco años.	Diabetes [c]	OR: 2,1 (1,8; 2,4)
Enger 2004 (22)	n: 1.920 con esquizofrenia; n: 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, pareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Cohorte retrospectiva. Estados Unidos. Recolección de datos por cuatro años.	Diabetes [c]	RDI: 1,75 (1,8; 2,21)
Henderson 2005 (27)	n: 96 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en manejo con clozapina. Edad promedio al inicio de clozapina:	Asociada a raza: hispanoamericanos	OR: 4,3 (1,19; 15,55)
		Asociada a raza: afroamericanos	OR: 11,5 (3,59; 36,88

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace: diabetes mellitus	Resultado (IC 95%)
	36,5 años. Seguimiento por diez años. Cohorte única retrospectiva. Estados Unidos [e].	Asociada a IMC ≥ 27 kg/m^2	OR: 1,11 (1,04; 1,17)
Lambert 2006 (41)	n: 12.759 con esquizofrenia y sin tratamiento AP en las últimas doce semanas, quienes inician AP de segunda generación; n: 3.008 con esquizofrenia y sin tratamiento AP en las últimas 12 semanas, quienes inician haloperidol. Cohorte retrospectiva. Veteranos en Estados Unidos. Seguimiento a un año.	Olanzapina frente a haloperidol [d]	HR: 1,64 (1,22; 2,19)
		Risperidona frente a haloperidol [d]	HR: 1,60 (1,19; 2,14)
		Quetiapina frente a haloperidol [d]	HR: 1,67 (1,01; 2,76)
Kusumi 2011 (40)	n: 374 sujetos con esquizofrenia recibiendo risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina u otros (algunos con terapia combinada). Cohorte prospectiva. Japón. Seguimiento a un año. (Factores asociados a la progresión a diabetes)	Ser mujer	OR: 1,44 (0,83; 2,49)
		Antecedente familiar de diabetes	OR: 2,43 (1,16; 5,10)
		IMC ≥ 25 kg/m^2	OR: 1,35 (0,78; 2,34)
		Colesterol total ≥ 220 mg/dl	OR: 2,12 (1,14; 3,94)
		Colesterol HDL < 40 mg/dl	OR: 0,53 (0,2; 1,4)
		Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	OR: 1,48 (1,26; 4,17)
Lambert 2006 (41)	n: 42.020 con esquizofrenia y con tratamiento AP de segunda generación en las últimas 12 semanas o se les inició AP; n: 13.518 con esquizofrenia y con tratamiento con haloperidol en las últimas 12 semanas o inician el medicamento. Cohorte retrospectiva. Veteranos en Estados Unidos. Seguimiento a un año.	Olanzapina frente a haloperidol [e]	HR: 1,39 (1,26; 1,54)
		Risperidona frente a haloperidol [e]	HR: 1,26 (1,14; 1,40)
		Quetiapina frente a haloperidol [e]	HR: 1,19 (0,89; 1,59)
		Clozapina frente a haloperidol [e]	HR: 2,15 (1,74; 2,66)
Mitchell 2013 (44)	n: 7.618, de cuatro estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados.	Prevalencia de diabetes	2,1% (0,05%; 4,8%)
	n: 8.075, de nueve estudios de pacientes con primer episodio psicótico.	Prevalencia de diabetes	1,3% (0,4%; 2,4%)

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace: diabetes mellitus	Resultado (IC 95%)
	n: 2.098, de 12 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio.	Prevalencia de diabetes	12.8% (8,44%; 17,9%)
Nielsen 2010 (42)	n: 7.139 pacientes con esquizofrenia. Edad promedio de la primera prescripción: 29,7 años, 60% hombres, todos los sujetos sin diabetes al inicio. Cohorte retrospectiva. Dinamarca. Seguimiento entre cuatro y diez años (promedio: 6,6 años).	Tratamiento inicial con olanzapina en el tiempo al inicio de la diabetes [f]	HR: 1,41 (1,09; 1,83)
		Edad de la primera prescripción del AP [f]	HR: 1,02 (1,02; 1,03) [g]
		AP de primera generación de mediana potencia [f]	HR: 1,60 (1,07; 2,39)
		Uso de olanzapina tres meses antes del diagnóstico de diabetes [f]	OR: 1,5 (1,17; 2,11)
		Uso de AP de primera generación de baja potencia tres meses antes del diagnóstico de diabetes [f]	OR: 1,45 (1,08; 1,96)
		Uso de clozapina tres meses antes del diagnóstico de diabetes [f]	OR: 2,31 (1,55; 3,44)
		No recibir AP tres meses antes del diagnóstico de diabetes [f]	OR: 0,60 (0,43; 0,84)
		Uso de Aripiprazol tres meses antes del diagnóstico de diabetes [f]	OR: 0.53 (0.34; 0.82)
Sacchetti 2005 (43)	n: 3.013 expuestos a AP y no diabéticos; n: 6.026 controles no expuestos a AP y no diabéticos de población general que consulta a MD generales. Cohorte retrospectiva. Italia. Seguimiento a seis años.	Olanzapina [h]	HR: 20,35 (6,86; 60,33)
		Risperidona [h]	HR: 18,7 (18,18; 42,81)
		Quetiapina [h]	HR: 33,68 (9,18; 123,5)
		Haloperidol [h]	HR: 12,40 (6,27; 24,52)

Notas: IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio, HR: hazard ratio, RDI: razón de densidad de incidencia, AP: antipsicótico

[a]: *Ajustado por estatus socioeconómico y visitas al MD general e interacciones de las variables (no presentadas en la publicación).*

[b]: *Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.*

[c]: *Ajustado por edad, sexo y comorbilidades.*

[d]: *Ajustado por sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación*

antipsicótica reclamada.

[e]: Ajustado por: sexo, edad, raza, estado civil y toma de medicamentos potencialmente inductores de diabetes.

[f]: Ajustado por edad, sexo, prescripción de hipolipemiantes o antihipertensivos, porcentaje del tiempo que estuvo hospitalizado y promedio de dosis diaria definida de antipsicótico recibida durante el seguimiento.

[g]: A mayor edad, mayor riesgo - variable continua.

[h]: Ajustado por edad y sexo.

1.1.4.5. Hiperglicemia

Para este desenlace solo se incluyeron los resultados de un metaanálisis (44). En la tabla 9 se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta. Hiperglicemia se considera un valor superior a 100 mg/dl de glucosa en sangre en ayunas de acuerdo con los criterios de síndrome metabólico (ver apéndice 1.1).

Mitchell y colaboradores (44) estimaron la prevalencia de hiperglicemia mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el grupo de pacientes tratados frente a los sujetos en primer episodio (chi^2 156,2; $p < 0,0001$) (44).

Tabla 7. Resumen de la evidencia de prevalencia de hiperglicemia en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Resultado (IC 95%)
Mitchell 2013 (44)	n: 390, de tres estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	6,4% (2,2%; 12,7%)
	n: 788, de siete estudios de pacientes con primer episodio psicótico	8,7% (5,2%; 12,9%)
	n: 6.798, de 26 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	27,8% (23,0%; 32,9%)

Nota: IC: intervalo de confianza.

1.1.4.6. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un concepto clínico que se desarrolló para identificar pacientes que tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares de origen ateroesclerótico (el doble) y de desarrollar diabetes mellitus tipo II (hasta cinco veces más) (115). Para este desenlace en particular se incluyó un reporte que evaluaba las propiedades operativas de los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico en sujetos con esquizofrenia (45) y un metaanálisis que reportó la prevalencia de síndrome

metabólico en estudios observacionales (44). En la tabla 10 se presentan los resultados de prevalencia de síndrome metabólico incluidos.

Koponen y colaboradores (45) hicieron una evaluación de los criterios diagnósticos según la IDF y el NCEP -ATP-A III en 31 pacientes con esquizofrenia de 100 personas con el diagnóstico que eran ubicables, aceptaron participar y tomaron su muestra. Estos sujetos provienen de una cohorte del norte de Finlandia seguida desde el nacimiento, en 1966, hasta los 31 años (ver anexo 2.1, tablas de evidencia).

Los resultados sobre las características operativas indican la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome metabólico teniendo en cuenta el criterio de obesidad central más alguno de los otros criterios. Para los criterios diagnósticos de la IDF, la sensibilidad varía entre 44,4% y 100% y la especificidad entre 40,9% y 95,5%. La mejor especificidad se obtiene con obesidad central más disminución de colesterol HDL o tratamiento específico para esta anormalidad (95,5%); sin embargo, la sensibilidad para estos es de 44,4%. La mejor sensibilidad se obtiene para obesidad central más elevación de triglicéridos o glucosa siendo de 100%; sin embargo, la especificidad es de 68,2%, resultado similar a la elevación de triglicéridos o hipertensión, que también tiene una sensibilidad del 100% pero una especificidad de 40,9% (45).

Para los criterios según la NCEP-ATP-A III la sensibilidad también varía en un rango similar entre 44,4% y 100% y la especificidad entre 45% y 95,5%. La mejor especificidad se obtiene con obesidad central más disminución de colesterol HDL o tratamiento específico para esta anormalidad, siendo de 95,5%; sin embargo, la sensibilidad para estos es de 44,4%. La mejor sensibilidad también se obtiene para obesidad central más elevación de triglicéridos o glucosa, siendo de 100%; sin embargo, la especificidad es de 65%, similar a la elevación de triglicéridos o hipertensión, que también tiene una sensibilidad del 100% pero una especificidad de 45,5% (45).

En el reporte de Mitchell y colaboradores (44) estimaron la prevalencia de síndrome metabólico (por cualquiera de los criterios empleados para su diagnóstico, véase apéndice 1.1) con el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales –sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio– y compararon los resultados entre ellos. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados chi^2 195,7; $p < 0,0001$ y frente a primer episodio chi^2 303,6; $p < 0,0001$), pero no hubo diferencias entre los sujetos con esquizofrenia no medicados y los que estaban en un primer episodio (44).

De la evidencia incluida en el protocolo de recomendaciones para el tratamiento con AP en la fase aguda de la esquizofrenia (véase ítem 2.1.4.8.4.5), se encontraron resultados para dos comparaciones: haloperidol frente clozapina y haloperidol frente a olanzapina. Los resultados fueron significativos a favor del haloperidol en la primera comparación (RR: 0,27 IC 95% [0,1; 0,75]), pero no en la segunda (RR: 0,38 IC 95% [0,06; 2,51] (108, 109).

Tabla 8. Resumen de la evidencia sobre prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Resultado (IC 95%)
Koponen 2010 (45)	n: 31 sujetos con esquizofrenia. Cohorte, Finlandia. Seguidos hasta los 31 años	29% (IDF) 29% (ATP-A-III)
Mitchell 2013 (44)	n: 702, de once estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	9,8% (5,3%; 15,6%)
	n: 1.106, de catorce estudios de pacientes con primer episodio psicótico	9,9% (6,1%; 14,5%)
	n: 24.892, de 78 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	35,3% (32,8%; 37,8%)

Notas: IC: intervalo de confianza, ATP-A: del inglés Adult Treatment Protocol-Adapted, IDF: del inglés International Diabetes Federation.

1.1.4.7. Sobrepeso

Se incluyeron tres artículos que reportaron la evaluación de sobrepeso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (44,46,63); también se consideró la evidencia presentada en el protocolo de recomendación 2[9] de los resultados de las comparaciones que reportaron sobrepeso (ítem 2.1.4.8.4.2). En la tabla 11 se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta.

De la evidencia incluida en el protocolo de recomendaciones para el tratamiento con AP en la fase aguda de la esquizofrenia, la obesidad fue reportada solo para la comparación entre haloperidol y olanzapina, con un mayor riesgo para la olanzapina y con un gran tamaño del efecto (RR: 0,35 IC 95% [0,21; 0,58]) (108,109).

En el análisis retrospectivo de Wirshing y colaboradores (46) durante un seguimiento a seis años de sujetos con esquizofrenia, la máxima ganancia de peso ajustada se dio entre la semana quince (para

[9] En el protocolo de recomendaciones número 2 se presentan en detalle la búsqueda, la evidencia incluida y su calidad, así como una síntesis de las conclusiones de los hallazgos descritos en el protocolo 2.

risperidona) y 24 (para clozapina) del tratamiento con AP; los máximos porcentajes de ganancia de peso ajustados los obtuvieron la olanzapina y la clozapina.

Mitchell y colaboradores (44) estimaron la prevalencia de obesidad[10] mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en primer episodio. La prevalencia fue significativamente más alta en el último grupo al compararla con los dos primeros (frente a no medicados chi^2 217,1; $p < 0,0001$ y frente a primer episodio chi^2 714,9; $p < 0,0001$). También encontraron un diferencia significativa entre los pacientes de primer episodio y los no medicados (chi^2 7,2; $p = 0,0072$) (44).

Tabla 9. Resumen de la evidencia de sobrepeso en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado
Wirshing 1999 (46) Análisis retrospectivo Estados Unidos	n: 92 hombres con diagnóstico de esquizofrenia que recibieron cinco AP diferentes: clozapina, olanzapina, haloperidol, risperidona y sertindol. Seguimiento durante seis años para el manejo de control de peso.	Tiempo a la máxima ganancia de peso con Clozapina (promedio ± ES) [a]	24,9 ± 3,1 semanas
		Tiempo a la máxima ganancia de peso con Olanzapina (promedio ± ES) [a]	21,2 ± 4,1 semanas
		Tiempo a la máxima ganancia de peso con Risperidona (promedio ± ES) [a]	15,0 ± 2,3 semanas
		Tiempo ajustado a la máxima ganancia de peso con Haloperidol (promedio ± ES) [a]	18,5 ± 2,1 semanas
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Clozapina (promedio ± ES) [a]	8,8 ± 1,1
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Olanzapina (promedio ± ES) [a]	8,8± 1,3
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Risperidona (promedio ± ES) [a]	6,4 ± 0,8
		Máximo porcentaje en ganancia de peso con Haloperidol (promedio ± ES) [a]	4,4 ± 0,8
Mitchell 2013 (44)	n: 837, de 10 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	Prevalencia de obesidad (IC 95%)	26,6% (15,9%; 38,9%)
	n: 2.127, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico	Prevalencia de obesidad (IC 95%)	22,0% (15,6%; 29,1%)

[10] Obesidad fue definida como una circunferencia abdominal de más de 102 cm en hombres y de más de 88 cm en mujeres según criterios ATP (véase apéndice 1.1).

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado
	n: 17.474, de 58 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	Prevalencia de obesidad (IC 95%)	52,7% (48,9%; 56,5%)

[a]: *ajustado por edad, duración del tratamiento y peso inicial.*

1.1.4.8. Dislipidemia

Se incluyeron tres artículos sobre la evaluación de dislipidemia en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (20, 35, 44). En la tabla 12 se presentan los resultados de los estudios incluidos.

Bresee y colaboradores (35) encontraron una asociación débil de la dislipidemia con la esquizofrenia; Crump y colaboradores (20) reportaron que el riesgo de dislipidemia en personas con esquizofrenia era menor en hombres, pero no era diferente en mujeres, al comparar con la población general y al ajustar por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.

Mitchell y colaboradores (44) estimaron la prevalencia de HDL bajo e hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl) mediante el metaanálisis de estudios observacionales en tres grupos poblacionales: sujetos con esquizofrenia no medicados, sujetos con primer episodio psicótico y pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que no estuvieran en su primer episodio. La prevalencia de ambos desenlaces fue significativamente más alta en el grupo de pacientes que no estaban en primer episodio y recibían mediación al compararlos con los pacientes no medicados (HDL bajo chi^2 168,4; $p < 0,0001$ e hipertrigliceridemia chi^2 172,0; $p < 0,0001$). De igual forma, la prevalencia de las mismas variables fue significativamente más alta en el grupo de pacientes que no estaban en primer episodio y recibían mediación al compararlos con los pacientes en primer episodio (HDL bajo chi^2 375,8; $p < 0,0001$ e hipertrigliceridemia chi^2 344,1; $p < 0,0001$).

Tabla 10. Resumen de la evidencia de dislipidemia en pacientes con esquizofrenia

Referencia	Población/ diseño/ lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Bresee 2010 (35)	n: 28.755 con esquizofrenia; n: 2.281.636 controles de la población general. Estudio transversal en una cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento: once años de recolección de datos.	Dislipidemia (asociación no ajustada)	OR: 1,09 (1,01; 1,18)
Crump 2013 (20)	n: 8.277 con esquizofrenia; n: 6.097.834 controles de la población general. Mayores de 25 años. Cohorte. Suecia. Siete años de seguimiento.	Dislipidemia en mujeres	HR [a]: 0,79 (0,62; 1,01)
		Dislipidemia en hombres	HR [a]: 0,79 (0,65; 0,95)
Mitchell 2013 (44)	n: 730, de 9 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	Prevalencia HDL bajo	20,4% (9,8%; 33,7%)
	n: 1.950, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico	Prevalencia HDL bajo	21,9% (15,6%; 28,9%)
	n: 18.837, de 68 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	Prevalencia HDL bajo	44,7% (41,2%; 48,2%)
	n: 730, de 9 estudios de pacientes con esquizofrenia no medicados	Prevalencia de hipertrigliceridemia	16,9% (7,6%; 29,0%)
	n: 1.950, de 17 estudios de pacientes con primer episodio psicótico	Prevalencia de hipertrigliceridemia	19,6% (13,1%; 27,0%)
	n: 19.338, de 69 estudios de pacientes con esquizofrenia medicados, excluyendo el primer episodio	Prevalencia de hipertrigliceridemia	41,1% (36,5%; 45,7%)

[a]: *Ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.*

1.1.4.9. Arritmias y alteraciones en la conducción cardiaca

Se incluyeron cinco artículos que reportaron la evaluación de arritmias y alteraciones en la conducción cardiaca en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o que toman AP (21, 22, 28, 47, 48). En la tabla 13 se presentan los resultados de los estudios incluidos.

Curkendall y colaboradores (21) encontraron que las personas con esquizofrenia tenían mayor riesgo de arritmias cardiacas y de arritmias ventriculares en comparación con la población general. Enger y colaboradores (22) compararon sujetos esquizofrénicos con la población general; también encontraron mayor incidencia de arritmias cardiacas.

En cuanto a los análisis de AP se incluyeron tres artículos con diseños diferentes. En el metaanálisis de ECA publicado por Chung y Chua (47), los investigadores reportaron un menor riesgo de prolongación del QTc con aripiprazol; para los otros medicamentos (amisulpiride, olanzapina, risperidona y ziprasidona), en comparación con los controles, los resultados no fueron concluyentes. En la cohorte de Hennessy y colaboradores (28) los pacientes que recibieron clozapina, haloperidol o risperidona tuvieron un mayor riesgo de paro cardiorrespiratorio y arritmias ventriculares al compararlos con sujetos que recibían tratamientos para glaucoma o psoriasis. No se encontraron diferencias entre clozapina y haloperidol, pero sí una mayor incidencia de la risperidona frente al haloperidol. Finalmente, el análisis de desproporcionalidad de una serie de reportes de farmacovigilancia ajustado muestra indicios de que la ziprasidona, la amisulprida, el haloperidol, la risperidona, la clozapina, la clorpromazina y la olanzapina tienen potenciales efectos torsadogénicos, teniendo la asociación más fuerte la amisulprida, la ziprasidona y la clorpromazina (48).

Tabla 11. Resumen de la evidencia de arritmias y alteraciones en la conducción cardiaca en pacientes con esquizofrenia o que toman AP

Referencia	Población/diseño/lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Chung y Chua 2010 (47) Metaanálisis de ECA	k: un estudio; n: 171 pacientes con esquizofrenia entre 18 y 65 años aleatorizados a amisulpiride o risperidona	Prolongación del QTc [a]	RR: 0,40 (0,04; 3,74)
	k: cuatro estudios; n: 1.937 pacientes con esquizofrenia entre 18 y 65 años aleatorizados a aripiprazol o control [b]	Prolongación del QTc [a]	RR: 0,33 (0,12; 0,93)
	k: tres estudios; n: 1.625 pacientes con esquizofrenia entre 18 y 65 años aleatorizados a olanzapina o control [c]	Prolongación del QTc [a]	RR: 0,84 (0,44; 1,58)
	k: dos estudios; n: 400 pacientes con esquizofrenia entre 18 y 65 años aleatorizados a ziprasidona o control [d]	Prolongación del QTc [a]	RR: 0,69 (0,30; 1,58)
	k: cuatro estudios; n: 797 pacientes con esquizofrenia entre 18 y 65 años aleatorizados a risperidona o AP de segunda generación [e]	Prolongación del QTc [a]	RR: 1,8 (0,87; 3,71)
Curkendall 2004 (21)	n: 3.022 con esquizofrenia; n: 12.088 controles de la población general (cuatro por cada caso, apareado por sexo y edad). Cohorte retrospectiva. Canadá. Seguimiento a cinco años.	Arritmias cardiacas [f]	RR: 0,9 (0,6; 1,4)
		Arritmias ventriculares [f]	RR: 2 (1,1; 3,8)

Referencia	Población/diseño/lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Enger 2004 (22).	n: 1.920 con esquizofrenia; 9.600 controles de la población general (cinco por cada caso, apareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico). Recolección de datos por cuatro años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos.	Arritmias cardiacas [g]	RDI: 1,8 (0,84; 3,84)
Hennessy 2002 (28)	n: 47.820 sujetos con esquizofrenia con más de una prescripción oral por 30 días de tioridazina, haloperidol, risperidona o por siete días de clozapina. Dos grupos de control: pacientes con tratamiento para glaucoma y para psoriasis. Seguimiento por tres años. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos.	Paro cardiorrespiratorio y arritmia ventricular de:	
		Clozapina frente a glaucoma [g]	RDI: 1,7 (1,0; 2,9)
		Clozapina frente a psoriasis [g]	RDI: 1,9 (1,0; 3,7)
		Clozapina frente a haloperidol [g]	RDI: 0,7 (0,4; 1,2)
		Haloperidol frente a glaucoma [g]	RDI: 2,2 (1,7; 3,0)
		Haloperidol frente a psoriasis [g]	RDI: 2,4 (1,5; 3,9)
		Risperidona frente a glaucoma [g]	RDI: 3,1 (2,2; 4,5)
		Risperidona frente a psoriasis [g]	RDI: 3,2 (1,9; 5,4)
		Risperidona frente a haloperidol [g]	RDI: 1,5 (1,1; 2,1)
Poluzzi 2012(48) [h]	5.802 reportes de los eventos adversos de interés en pacientes que tomaban AP. Análisis de desproporcionalidad [i] de cada AP en comparación con otros medicamentos para *torsades de pointes* y anormalidades en QTc en una base de datos de farmacovigilancia para determinar indicadores de riesgo. No tiene seguimiento.	Ziprazidona [j]	ROR [k]: 4,42 (3,44; 5,66)
		Amisulprida [j]	ROR [k]: 3,46 (2,03; 5,87)
		Haloperidol [j]	ROR [k]: 3,25 (2,57; 4,10)
		Levomepromazina [j]	ROR [k]: 1,24 (0,51; 3,00)
		Risperidona [j]	ROR [k]:1,14 (0,89; 1,45)
		Clozapina [j]	ROR [k]:1,08 (0,85; 1,38)
		Clorpromazina [j]	ROR [k]:0,93 (0,42; 2,09
		Olanzapina [j]	ROR [k]:0,77 (0,61; 0,99)
		Aripiprazol [j]	ROR [k]:0,59 (0,40; 0,87)

Referencia	Población/diseño/lugar/ seguimiento	Desenlace	Resultado (IC 95%)
		Paliperidona [j]	ROR [k]:0,51 (0,21; 1,23)
		Quetiapina [j]	ROR [k]:0,43 (0,35; 0,54)
		Ziprazidona [l]	ROR [k]:4,20 (3,30; 5,35)
		Amisulprida [l]	ROR [k]:7,65 (3,82; 15,32)
		Haloperidol [l]	ROR [k]:1,69 (1,24; 2,30)
		Risperidona [l]	ROR [k]:1,09 (0,85; 1,40)
		Clozapina [l]	ROR [k]:1,37 (1,09; 1,72)
		Clorpromazina [l]	ROR [k]:2,64 (1,30; 5,39)
		Olanzapina [l]	ROR [k]:1,49 (1,18; 1,88)
		Aripiprazol [l]	ROR [k]:0,26 (0,16; 0,42)
		Paliperidona [l]	ROR [k]:0,47 (0,21; 1,06)
		Quetiapina [l]	ROR [k]:0,82 (0,65; 1,03)

Notas: IC: intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, RDI: Razón de densidad de incidencia

[a]: *Corrección de Bazett.*

[b]: *Placebo, risperidona, olanzapina, haloperidol.*

[c]: *Placebo, haloperidol, risperidona.*

[d]: *Clorpromazina y clozapina.*

[e]: *Amisulpiride, olanzapina, risperidona, sertindol.*

[f]: *Ajustado por edad, sexo y comorbilidades.*

[g]: *Ajustado por sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación antipsicótica reclamada.*

[h]: *Aunque este estudio no es específico para pacientes con esquizofrenia y tiene limitaciones metodológicas por su diseño (está basado en un sistema de reporte espontáneo y voluntario de parte de los clínicos de eventos adversos, no todos los eventos van a ser conocidos y la frecuencia dependerá de cuánto se use el medicamento. Los resultados pueden estar sesgados porque los eventos pueden ser más reportados para un medicamento que tenía alertas de seguridad de arritmias, aumento del intervalo QT, síncopes y muerte súbita; o para los fármacos que habían sido recientemente lanzados al mercado), es el método más fácil de obtener información de un desenlace raro y el GDG consideró que podía aportar información relevante para el seguimiento electrocardiográfico de pacientes con esquizofrenia que toman AP.*

[i]: *Se empleó ROR, en el cual se compararon los eventos adversos relacionados con* torsade de pointes *(*torsade de pointes*, aumento del intervalo QT, síncopes y muerte súbita) generados por cada antipsicótico, con los que se presentaron con otros medicamentos y con otros AP.*

[j]: Sujetos CON uso concomitante de drogas con potencial torsadogénico.

[k]: Ajustado por edad, género, uso de antiarrítmicos, uso de drogas con indicaciones cardiovasculares como sucedáneo de enfermedad cardiaca.

[l]: Sujetos SIN uso concomitante de drogas con potencial torsadogénico.

1.1.4.10. Cambios en el funcionamiento hepático

Se incluyó un ECA que comparaba la zotepina con el haloperidol y reportó la incidencia de alteraciones en el funcionamiento hepático en 126 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; en el grupo de zotepina se encuentra una incidencia de alteraciones en la función hepática de 7,94% en el grupo de zotepina y 1,59% en el grupo de haloperidol (RR: 5,00 IC 95% [0,60; 41,59]) (49).

1.1.4.11. Cambios en la función renal

No se encontraron artículos relacionados con cambios en la función renal en pacientes con esquizofrenia.

1.2. Formulación de las recomendaciones

1.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Para la formulación de estas recomendaciones se incluyeron 31 referencias de estudios que comprendían: metaanálisis de ECAS (23, 38, 47), revisiones sistemáticas (25), estudios de pruebas diagnósticas (45), cohortes o ensayos clínicos (3, 20-22, 24, 26-37, 39-44, 46, 49) y análisis de farmacovigilancia (48), las cuales aportaron información acerca de la incidencia o prevalencia de los diferentes desenlaces, el riesgo estimado o la asociación con la esquizofrenia o el uso de AP por parte de los pacientes. Adicionalmente, se tuvo en cuenta la evidencia incluida para el protocolo de recomendaciones 2.

Dado que se evidenció que los adultos con diagnóstico de esquizofrenia tienen mayor mortalidad que la población general –lo que puede estar relacionado con las características tanto de la enfermedad como del tratamiento farmacológico (20-34) –, se hace necesario realizar un seguimiento periódico clínico y paraclínico que ayude a detectar tempranamente situaciones que puedan ser intervenidas.

Para algunos de los desenlaces, los resultados de los estudios fueron contradictorios: por ejemplo, para infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardiaca (20-22,35-37) y arritmias (21,22,28,47,48). En otros desenlaces la evidencia de los estudios fue en el mismo sentido.

Los desenlaces metabólicos mostraron una mayor incidencia y asociación con la esquizofrenia y el tratamiento con AP. El diagnóstico de dislipidemia en los hombres con esquizofrenia parece ser menor que en la población general (20). Sin embargo, los cambios en el peso, en los niveles de glicemia, colesterol HDL y triglicéridos están influidos por el uso de AP (44), y en general hay un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus las personas adultas con esquizofrenia (20,22,27,35,40-44,88,98).

Otro evento conocido es la disminución en el conteo de leucocitos y el riesgo de agranulocitosis, que aunque es un evento raro (0,8%), puede tener consecuencias fatales; este efecto se presenta con mayor frecuencia en las primeras doce semanas y se mantiene el riesgo hasta un año aproximadamente (3), por lo cual requiere un estricto seguimiento hematológico.

Con respecto a la evaluación del síndrome metabólico se encontró un estudio sobre la evaluación de los criterios diagnóstico; en él, estos criterios tienen malas características operativas, por lo que se consideró que no hay claridad sobre el adecuado diagnóstico de esta condición, teniendo en cuenta que este es una muestra pequeña y no representativa de toda la población con esquizofrenia (45). La prevalencia de esta condición es mayor en sujetos con esquizofrenia que presentan un curso crónico (44).

Acerca de los cambios en la función hepática, estos se han reportado como un evento asociado con el inicio de medicamentos en un estudio con solo ocho semanas de seguimiento (49). No se encontraron artículos relacionados con cambios en la función renal en pacientes con esquizofrenia.

Con la evidencia encontrada sobre: mortalidad, alteraciones hematológicas —agranulocitosis—, desenlaces metabólicos y los riesgos establecidos en estudios observacionales del potencial arritmogénico de los AP, se justificó la formulación de un plan de evaluación de variables fisiológicas tanto antes como durante el manejo con AP del adulto con diagnóstico de esquizofrenia.

De acuerdo con lo expuesto en el ítem 1.1.3, la evidencia empleada para la justificación de las recomendaciones es la relacionada con la incidencia o prevalencia de los diferentes desenlaces adversos que se presentan en los pacientes con esquizofrenia y los asociados al uso de antipsicóticos. En el momento de formular las recomendaciones y establecer la fortaleza de las mismas, el GDG con conocimiento de las limitaciones metodológicas de algunos de los estudios empleados, la presencia de evidencia contradictoria para algunos desenlaces y la evidencia contundente para otros que indican

riesgos para la salud y vida de las personas con diagnóstico de esquizofrenia, dio un peso muy importante a la evidencia de la mejor calidad posible y que mostró resultados significativos que indicaron asociación tanto con la enfermedad como con el uso de antipsicóticos, a las consideraciones de beneficios y riesgos, y a los valores y preferencias de los pacientes,

A partir de esto se justificó la formulación de un plan de evaluación de variables fisiológicas tanto antes como durante el manejo con AP del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. En la sesión de recomendaciones se discutió el esquema propuesto para la evaluación del paciente que incluía las alternativas listadas en el protocolo y se estableció un acuerdo de cuáles estudios se requieren y su frecuencia de la toma.

1.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

La evaluación de las distintas variables fisiológicas del paciente con esquizofrenia tanto en el inicio como en el seguimiento, particularmente en lo que atañe al sistema hematológico y cardiovascular y las variables metabólicas, conlleva un beneficio para el paciente en la medida que se puedan detectar alteraciones asociadas a riesgos prevenibles como son las enfermedades metabólicas, entre otras. Por lo tanto, se considera que las potenciales molestias que produzcan los estudios (tomas de sangre u otros procedimientos) son sobrepasadas por los beneficios que trae un diagnóstico temprano y en consecuencia una intervención oportuna.

1.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los delegados de la ACPEF asistieron a todas las reuniones de formulación de recomendaciones; en estas se presentó la información encontrada en las revisiones de la literatura. Tuvieron la oportunidad de preguntar, así como de intervenir con sus aportes sobre sus valores, opiniones y preferencias en la formulación de las recomendaciones.

En particular para este grupo de recomendaciones los pacientes tuvieron una participación crucial ya que consideraban que los profesionales de la salud no estaban evaluando de forma periódica los diversos paraclínicos necesarios para el adecuado tratamiento con AP e hicieron énfasis en la necesidad de cuidar de forma integral a la persona con esquizofrenia.

1.2.4. Recomendaciones

Recomendación 1.1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico que incluya como mínimo las pruebas enumeradas en el cuadro 1.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.2. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben tratamiento con antipsicóticos (AP) deben ser evaluados con los estudios enumerados en el cuadro 1 y en la periodicidad establecida.

Recomendación fuerte.

Cuadro 1. Variables fisiológicas o estudios paraclínicos que deben realizarse en el adulto con diagnóstico de esquizofrenia

Estudio	Periodicidad
Perímetro abdominal	Al inicio del tratamiento Primer año cada tres meses Del segundo en adelante dos veces al año
Glicemia en ayunas	Al inicio del tratamiento A los tres meses si hay cambio en el tratamiento Cada seis meses para pacientes jóvenes menores de 45 años Anual para mayores de 45 años
Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)	Al inicio del tratamiento Cada seis meses para AP atípicos Control anual para otros AP
EKG	Al inicio del tratamiento Y una vez al año
Hemograma	Al inicio del tratamiento Recomendación específica para clozapina
Transaminasas	Según instrucciones de uso de los diferentes fármacos

Punto de buena práctica 1.1. De acuerdo con la clínica del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia, el MD puede solicitar otros estudios los paraclínicos.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 1.3. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben manejo farmacológico con clozapina deben tener un seguimiento con hemograma así:

- Antes de iniciar el tratamiento (como a todos)
- Semanal durante los tres primeros meses
- Mensual hasta el año
- Cada seis meses a partir de un año.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.1. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia en tres cuadros hemáticos sucesivos una disminución progresiva de los leucocitos, realice un hemograma cada 72 horas hasta que aumente el recuento.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.2. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm^3, suspenda la clozapina.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.3. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia a los que se les suspendió la clozapina por leucopenia continúe seguimiento hematológico cada 72 horas hasta que aumente el recuento.

Recomendación fuerte.

Recomendación 1.3.4. En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, remita a un hospital que cuente con especialista en medicina interna si en cualquier hemograma el recuento de leucocitos es menor de 2000 células/mm^3.

Recomendación fuerte.

1.2.5. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente adulto con esquizofrenia reciba una intervención adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para diagnosticar, tratar y manejar al paciente adulto con esquizofrenia, así como con capacidad de realizar un examen físico completo y solicitar exámenes paraclínicos según requiera cada paciente.
- Servicio de laboratorio clínico y servicio de electrocardiograma.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente acceder a servicios de salud especializados para el manejo de las alteraciones que se produzcan como consecuencia del tratamiento.

1.2.6. Recomendaciones de investigación

Realizar estudios para evaluar el riesgo de IAM asociado al uso de AP específicos. También estudios sobre las características operativas de los exámenes usados en relación con el riesgo de presentar eventos adversos en la población adulta con esquizofrenia.

Referencias

1. American Psychiatric Publishing. The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia. 1st ed. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, editors. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2006. 435 p.
2. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. Actas Esp Psiquiatr. 2008 Oct;36(5):251–64.
3. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993 Jul 15;329(3):162–7.
4. Becker M, Axelrod DJ, Oyesanmi O, Markov DD, Kunkel EJS. Hematologic problems in psychosomatic medicine. Psychiatr Clin North Am. 2007 Dec;30(4):739–59.
5. Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. Psychosomatics. 1999 Oct;40(5):414–21.
6. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? J Clin Psychiatry. 2013 Jun;74(6):603–613; quiz 613.
7. Bartoli F, Carrà G, Crocamo C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. Am J Psychiatry. 2013 Aug 1;170(8):927–8.
8. Mendelson SD. Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment. Academic Press; 2008. 221 p.
9. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics. 2013 Feb;54(1):1–13.
10. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med. 2010 Apr;5(4):E8–16.
11. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010 Jan;36(1):71–93.
12. Weissman E, Jackson C, Schooler N, Goetz R, Essock S. Monitoring metabolic side effects when initiating treatment with second-generation antipsychotic medication. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012 Jan;5(4):201–7.
13. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2007 Jun;21(4):357–73.

14. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2009 Sep;24(6):412–24.
15. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2011 Aug;199(2):99–105.
16. Bobes-García J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. Actas Esp Psiquiatr. 2012 Jun;40(3):114–28.
17. Gothefors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines--prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. Nord J Psychiatry. 2010 Oct;64(5):294–302.
18. Ministry of Health Malaysia. Management of Schizophrenia in adults. 2009.
19. Metabolic and lifestyle issues and severe mental illness - new connections to well-being? J Psychopharmacol (Oxf). 2005 Nov 1;19(6 suppl):118–22.
20. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry. 2013 Mar 1;170(3):324–33.
21. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. J Clin Psychiatry. 2004 May;65(5):715–20.
22. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2004 Jan;192(1):19–27.
23. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(1):CD000059.
24. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620–7.
25. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res. 2009 Aug;113(1):1–11.
26. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Jul;17(7):686–96.
27. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. J Clin Psychiatry. 2005 Sep;66(9):1116–21.

28. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. BMJ. 2002 Nov 9;325(7372):1070.
29. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Feb;188:122–7.
30. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. Schizophr Res. 2002 Oct 1;57(2-3):147–56.
31. Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. Psychiatry Res. 2003 Feb 15;117(2):127–35.
32. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ. 2006 Jul 29;333(7561):224.
33. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1998 Oct;173:325–9.
34. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiol Camb Mass. 1997 Nov;8(6):671–7.
35. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. Schizophr Res. 2010 Mar;117(1):75–82.
36. Jakobsen AH, Foldager L, Parker G, Munk-Jørgensen P. Quantifying links between acute myocardial infarction and depression, anxiety and schizophrenia using case register databases. J Affect Disord. 2008 Jul;109(1-2):177–81.
37. Lin H-C, Chen Y-H, Lee H-C, Lin H-C. Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. Aust N Z J Psychiatry. 2010 Mar;44(3):273–9.
38. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633.
39. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. [Clozapine and agranulocitosis in Spain: do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up]. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2012 Mar;5(1):37–42.

40. Kusumi I, Ito K, Uemura K, Honda M, Hayashishita T, Miyamoto K, et al. Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: a 1-year follow-up study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1922–6.
41. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. Am J Epidemiol. 2006 Oct 1;164(7):672–81.
42. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2010 Aug;35(9):1997–2004.
43. Sacchetti E, Turrina C, Parrinello G, Brignoli O, Stefanini G, Mazzaglia G. Incidence of diabetes in a general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. Int Clin Psychopharmacol. 2005 Jan;20(1):33–7.
44. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):295–305.
45. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2010 Mar;11(2 Pt 2):262–7.
46. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry. 1999 Jun;60(6):358–63.
47. Chung AKK, Chua S. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2011 May;25(5):646–66.
48. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, et al. Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database. Drug Saf. 2013 Apr 4;36(6):467–79.
49. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelly F. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. Psychopharmacol Bull. 1996;32(1):81–7.
50. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2003 May;64(5):598–604.
51. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Lin C-Y, Su T-P, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. Am J Psychiatry. 2006 Jul;163(7):1276–9.
52. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Chen TT, Su T-P, Chou P. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. J Clin Psychiatry. 2011 Jun;72(6):751–6.

53. Bai Y-M, Su T-P, Chen M-H, Chen T-J, Chang W-H. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. J Affect Disord. 2013 Aug 15;150(1):57–62.
54. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Fernández I, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. Schizophr Res. 2003 Jul 1;62(1-2):77–88.
55. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec;72(6):871–8.
56. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2010 Feb;196(2):116–21.
57. Brown S, Mitchell C. Predictors of death from natural causes in schizophrenia: 10-year follow-up of a community cohort. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2012 Jun;47(6):843–7.
58. Camm AJ, Karayal ON, Meltzer H, Kolluri S, O'Gorman C, Miceli J, et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. CNS Drugs. 2012 Apr 1;26(4):351–65.
59. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. Schizophr Res. 2008 Jan;98(1-3):287–94.
60. Chae B-J, Kang B-J. The effect of clozapine on blood glucose metabolism. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2001;16(3):265–71.
61. Chan H-Y, Lin W-W, Lin S-K, Hwang T-J, Su T-PT, Chiang S-C, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. J Clin Psychiatry. 2007 Jan;68(1):29–36.
62. Chen Y-H, Lee H-C, Lin H-C. Mortality among psychiatric patients in Taiwan--results from a universal National Health Insurance programme. Psychiatry Res. 2010 Jun 30;178(1):160–5.
63. Chiu C-C, Chen C-H, Chen B-Y, Yu S-H, Lu M-L. The time-dependent change of insulin secretion in schizophrenic patients treated with olanzapine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Aug 16;34(6):866–70.
64. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. Hum Psychopharmacol. 2003 Dec;18(8):647–9.
65. Chong S-A, Tay JAM, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 2009 Feb;29(1):5–8.
66. Chwastiak LA, Rosenheck RA, Desai R, Kazis LE. Association of psychiatric illness and all-cause mortality in the National Department of Veterans Affairs Health Care System. Psychosom Med. 2010 Oct;72(8):817–22.

67. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res. 2005 Dec 1;80(1):45–53.
68. Hough DW, Natarajan J, Vandebosch A, Rossenu S, Kramer M, Eerdekens M. Evaluation of the effect of paliperidone extended release and quetiapine on corrected QT intervals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 2011 Jan;26(1):25–34.
69. Jerrell JM, McIntyre RS. Cerebro- and cardiovascular conditions in adults with schizophrenia treated with antipsychotic medications. Hum Psychopharmacol. 2007 Aug;22(6):361–4.
70. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim J-C, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2010 Mar;71(3):304–11.
71. Khan A, Schwartz K, Stern C, Redding N, Kolts RL, Brown WA, et al. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. J Clin Psychiatry. 2007 Dec;68(12):1828–33.
72. Kisely S, Preston N, Xiao J, Lawrence D, Louise S, Crowe E. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2013 Jan 8;185(1):E50–56.
73. Kolotkin RL, Corey-Lisle PK, Crosby RD, Kan HJ, McQuade RD. Changes in weight and weight-related quality of life in a multicentre, randomized trial of aripiprazole versus standard of care. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2008 Dec;23(8):561–6.
74. Kurdyak P, Vigod S, Calzavara A, Wodchis WP. High mortality and low access to care following incident acute myocardial infarction in individuals with schizophrenia. Schizophr Res. 2012 Dec;142(1-3):52–7.
75. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007 Jun;68(6):899–907.
76. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. PloS One. 2011;6(9):e24597.
77. Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T, Anziano RJ, O'Gorman C, Harrigan RH. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Clin Ther. 2010 Mar;32(3):472–91.
78. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE, MacKenzie T, McCarthy JF, Austin K, et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. Gen Hosp Psychiatry. 2012 Aug;34(4):368–79.

79. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, Valuck RJ. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. J Clin Psychiatry. 2008 Feb;69(2):316–22.
80. Ou J-J, Xu Y, Chen H-H, Fan X, Gao K, Wang J, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2013 Feb;225(3):627–35.
81. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. Schizophr Res. 2009 Feb;107(2-3):115–21.
82. Ran M-S, Chen EY-H, Conwell Y, Chan CL-W, Yip PSF, Xiang M-Z, et al. Mortality in people with schizophrenia in rural China: 10-year cohort study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2007 Mar;190:237–42.
83. Ran M-S, Chan CL-W, Chen EY-H, Tang C-P, Lin F-R, Li L, et al. Mortality of Geriatric and Younger Patients with Schizophrenia in the Community. Suicide Life - Threat Behav. 2008;38(2):143–51.
84. Ran M-S, Chan CL-W, Chen EY-H, Mao W-J, Hu S-H, Tang C-P, et al. Differences in mortality and suicidal behaviour between treated and never-treated people with schizophrenia in rural China. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009 Aug;195(2):126–31.
85. Ratanajamit C, Musakopas C, Vasiknanonte S, Reanmongkol W. Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users: A retrospective cohort study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2010 Jun;14(2):109–15.
86. Reaven GM, Lieberman JA, Sethuraman G, Kraemer H, Davis JM, Blasey C, et al. In search of moderators and mediators of hyperglycemia with atypical antipsychotic treatment. J Psychiatr Res. 2009 Jul;43(11):997–1002.
87. Rettenbacher MA, Eder-Ischia U, Bader A, Edlinger M, Hofer A, Hummer M, et al. QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls. J Clin Psychopharmacol. 2005 Jun;25(3):206–10.
88. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia - effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2008 May;117(5):342–7.
89. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. Schizophr Res. 2008 Apr;101(1-3):266–72.
90. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002 Apr;159(4):561–6.
91. Smith RC, Lindenmayer J-P, Davis JM, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J, et al. Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with

long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study. J Clin Psychiatry. 2009 Nov;70(11):1501–13.

92. Stucchi S, Mazzotti Suárez G, Vega Dienstmaier JM. Efectos adversos de la clozapina en el Perú. Rev Neuropsiquiatr. 1997 Sep;60(supl.1):S62–S80.
93. Suzuki Y, Ono S, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, et al. Dose-dependent effects of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia. Hum Psychopharmacol. 2011 Aug;26(6):440–3.
94. Tenback D, Pijl B, Smeets H, Os J van, Harten P van. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. J Clin Psychopharmacol. 2012 Feb;32(1):31–5.
95. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. Dtsch Ärztebl Int. 2011 Oct;108(41):687–93.
96. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr, Oliveria SA, Tsai A-L, Willey VJ, et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent--results from a multisite epidemiologic study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Sep;18(9):791–9.
97. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2012;27(6):605–14.
98. Carlson C, Hornbuckle K, DeLisle F, Kryzhanovskaya L, Breier A, Cavazzoni P. Diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United Kingdom. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2006 Jul;16(5):366–75.
99. Chiu C-C, Chen K-P, Liu H-C, Lu M-L. The early effect of olanzapine and risperidone on insulin secretion in atypical-naïve schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. 2006 Oct;26(5):504–7.
100. Fors BM, Isacson D, Bingefors K, Widerlöv B. Mortality among persons with schizophrenia in Sweden: an epidemiological study. Nord J Psychiatry. 2007;61(4):252–9.
101. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HMO. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. BMC Psychiatry. 2007;7:28.
102. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW, Lombardo I, Kamat S, Barron J. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. J Clin Psychopharmacol. 2009 Feb;29(1):26–32.
103. Tsan JY, Stock EM, Gonzalez JM, Greenawalt DS, Zeber JE, Rouf E, et al. Mortality and guideline-concordant care for older patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. BMC Med. 2012;10:147.
104. Tsuang MT, Woolson RF. Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. A comparison with general population mortality. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1977 Feb;130:162–6.

105. Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C. [Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients]. L'Encéphale. 2000 Dec;26(6):32–41.

106. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Rsearch Database. Arch Gen Psychiatry. 2007 Feb;64(2):242–9.

107. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulprida versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006624.

108. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [cited 2013 Jul 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/

109. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498–511.

110. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(2):CD006369.

111. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006654.

112. Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193–201.

113. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006625.

114. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/

115. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.

Apéndice 1.1

Criterios internacionales de "síndrome metabólico" empleados en la revisión de Mitchell 2013 (1)

Criterios	ATP-III (3/5 criterios requeridos)	ATP-III-A (3/5 criterios requeridos)	IDF (circunferencia abdominal + 2 criterios)
Circunferencia abdominal (cm)	H > 102, M > 88	H > 102, M > 88	H ≥ 94, M ≥ 80
Tensión arterial (mmHg)	≥130/85*	≥130/85*	≥130/85*
HDL (mg/dl)	H < 40, M < 50	H < 40, M < 50	H < 40, M < 50
Triglicéridos (mg/dl)	≥150	≥150	≥150
Glucosa en sangre (mg/dl)	≥110**	≥100**	≥100**

Notas: ATP: del inglés Adult Treatment Panel (2), ATP-A: del inglés Adult Treatment Protocol-Adapted (3) IDF: del inglés International Diabetes Federation (4), H: hombres; M: mujeres; HDL: lipoproteínas de alta densidad (del inglés high density lipoproteins*)*

** O tratados con cualquier medicamento antihipertensivo.*

*** O tratados con insulina o medicación hipoglucemiante.*

Referencias apéndice 1.1

1. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):295–305.
2. Expert Panel on Detection and Evaluation of Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA2001;285:2486–2497.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation2005;112:2735–2752.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23:469–480.

2. Tratamiento de la fase aguda del adulto con esquizofrenia con antipsicóticos (AP)

2.1. Formulación del problema

2.1.1. *Preguntas clínicas*

Pregunta 2.1. ¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

Pregunta 2.2. ¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

2.1.2. *Fundamentación*

La esquizofrenia es una enfermedad heterogénea, con curso clínico y pronóstico variable (1). Dos tercios de los pacientes van a tener un curso crónico de la enfermedad y la mayoría de los sujetos presentan recaídas en el estudio de Wiersma y colaboradores, en el cual hacen un seguimiento a quince años de pacientes con este diagnóstico. El 68% presentó por lo menos una recaída, un 47% hasta cuatro, y hasta un 16% exhibió síntomas crónicos (2). Se ha descrito que los medicamentos AP han contribuido con la mejoría sintomática, disminuyendo su duración e intensidad en la fase aguda (1, 3).

El primer antipsicótico utilizado fue la clorpromazina en 1952. A partir de este momento se han descubierto y perfeccionado diferentes moléculas para el tratamiento de la esquizofrenia (3). El mecanismo de acción común para todos los AP es que obran como antagonistas de los receptores dopaminérgicos cerebrales, inhibiendo de esta forma la neurotransmisión dopaminérgica en las vías mesolímbica y mesocortical involucradas en la fisiopatología de la enfermedad (4, 5), para así lograr el control sintomático. Algunos AP cuentan con otras propiedades farmacológicas adicionales, como el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y el agonismo parcial dopaminérgico (4).

De acuerdo con este mecanismo de acción, los AP se clasifican en dos grupos principales: típicos (convencionales o de primera generación) y atípicos (o de segunda generación) (4).

Por sus propiedades farmacodinámicas, algunos AP, en especial los típicos, interfieren con las funciones motoras normales. Esto se debe a que los AP no son en su totalidad selectivos de las vías dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical, sino que también afectan la vía nigroestriada, modificando así el funcionamiento de los ganglios basales. Los efectos extrapiramidales más comunes ocasionados por los AP son: acatisia, parkinsonismo, distonía aguda y disquinesia tardía; este último es un efecto que toma mayor tiempo en desarrollarse (4, 6). Adicionalmente, existe otro efecto extrapiramidal raro pero muy severo que puede llegar a comprometer la vida del paciente si no es tratado a tiempo, denominado síndrome neuroléptico maligno (3, 4). Algunos AP pueden tener efectos sobre la vía dopaminérgica tuberoinfundibular con consecuencias sobre la secreción de prolactina por la hipófisis. El desbalance hormonal producido por este bloqueo puede generar galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual y de la función sexual, entre otras (7). En el apéndice 2.1 se presenta el listado de AP considerados, clasificación, mecanismos de acción y dosis de la presentación oral.

En algunos países los AP atípicos han intentado sustituir a los de primera generación con el argumento de que producen menos efectos secundarios extrapiramidales y presentan mayor efectividad en la mejoría de los síntomas negativos, afectivos y cognitivos (8). Sin embargo, estos medicamentos no carecen de otro tipo de efectos adversos que deben ser considerados.

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentan una mayor prevalencia de síndrome metabólico (que incluye obesidad, resistencia a insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial), hasta en un 42% de los pacientes hombres y un 54% de las mujeres (9). La aparición de este síndrome puede verse potenciada por el uso de AP, cuyo mecanismo puede interferir con el metabolismo normal de los azúcares (4).

Una preocupación particular relacionada con el uso de los AP atípicos y algunos típicos es el riesgo cardiovascular, ya sea por efectos metabólicos o porque en mayor o menor grado estos medicamentos pueden predisponer a arritmias cardiacas por la prolongación del intervalo QTc (10). Adicionalmente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios anticolinérgicos que no solo afectan el tracto gastrointestinal, sino también el sistema urinario, cardiovascular, visual y cognoscitivo (11). También hay reportes de elevación de las enzimas hepáticas por efecto de los AP (3, 4).

Otro aspecto relevante es la variabilidad en la práctica clínica. La multiplicidad de opciones farmacológicas y el advenimiento de nuevas moléculas para el tratamiento de la esquizofrenia llevan a una gran variabilidad en la prescripción de estos fármacos para pacientes con esquizofrenia. Se ha descrito que en la variación en la prescripción de AP influyen varios factores, entre otros están: el paciente, el sistema de salud, el proveedor de los servicios de salud, el diagnóstico y las opciones disponibles. Pero son las características del paciente las variables de mayor importancia en el momento

de la prescripción como son: raza, edad, sexo, duración de la enfermedad y severidad de los síntomas (12).

Finalmente, la calidad metodológica de los estudios que evalúan la efectividad de los AP es un punto relevante en el momento de formular una recomendación basada en la evidencia. Con esta consideración es inexacto asegurar que la eficacia de todos es similar (13).

Con estos antecedentes se hace necesario determinar cuáles AP son los de mayor efectividad y seguridad, para así dar un tratamiento confiable a pacientes con esquizofrenia.

2.1.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias del manejo farmacológico más adecuadas en Colombia basadas en la evidencia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda.
Aspecto clínico	Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: incluye el manejo farmacológico para el control de los síntomas en fase aguda.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorios como hospitalarios.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase aguda.
Alternativas identificadas	Amisulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sulpiride, trifluoperazina, ziprasidona y zotepina. Comparados entre ellos y con placebo.
Desenlaces críticos[11]	Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos, tasa de respuesta) Remisión de síntomas psicóticos (estado mental: remisión de síntomas psicóticos positivos y síntomas negativos) Suicidio Mortalidad total Funcionamiento social Abandono por cualquier razón Estado global Abandono por efectos adversos Mortalidad por causa del medicamento Efectos adversos: ACV, agranulocitosis, aumento de peso, convulsiones, diabetes, disquinesia tardía, enfermedad cardiovascular (angina e IAM), hiperprolactinemia, síndrome metabólico, síndrome neuroléptico maligno, SEP agudos, somnolencia (o sedación) La estancia hospitalaria, la prolongación de QTc y el síncope se consideraron como importantes pero no críticos.
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC	

[11] Para la toma de decisiones en el momento de formular las recomendaciones (líneas de manejo) se priorizaron siete desenlaces críticos: respuesta (mejoría de los síntomas), abandono por cualquier causa, abandono por efectos adversos, aumento de peso, síntomas extrapiramidales, somnolencia o sedación y diabetes.

relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1 de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con esta pregunta de la guía del NICE 82 (14).	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase, BVS y Cochrane para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta junio de 2013. De acuerdo con la guía metodológica, se buscaron en una primera fase RSL que actualizaran la evidencia de las revisiones sistemáticas de la guía fuente y en una segunda fase se procedió a hacer búsquedas para la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se llevó a cabo una búsqueda de novo para la Asenapina y otras comparaciones directas que no aparecían registradas en los metaanálisis. Para el hallazgo de efectos adversos se realizó una búsqueda complementaria de estudios observacionales tipo cohorte para la actualización de la evidencia.
Criterios de inclusión y de exclusión	<u>Inclusión</u> Población: pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia Exposición: AP incluidos en las alternativas preestablecidas por el GDG. Comparación: placebo y entre ellos Desenlaces: los críticos de cada pregunta Idiomas: español, inglés, francés Tipos de estudio: metaanálisis de ensayos clínicos, RSL, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes (para los desenlaces de efectos adversos) Tiempo: mediano plazo desde 26 semanas a largo plazo (52 semanas o más). Si los reportes no presentaban resultados separados entre corto y largo plazo, no fueron considerados. <u>Exclusión</u> Trastorno afectivo bipolar; psicosis afectivas; demencia; reportes conjuntos de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme), de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias
Selección de estudios	Se encontraron 1.473 referencias de las diferentes búsquedas del proceso de tamización, el cual incluyó la eliminación de duplicados. Se seleccionaron 69 estudios (70 títulos) para apreciar: 43 metaanálisis (uno con dos referencias complementarias), diez ECA y 16 estudios de cohorte. Ver tabla 14. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “aceptable” o “alta calidad” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Además, para los metaanálisis se seleccionó la versión más actualizada para cada comparación y desenlaces evaluados. De los 69 artículos apreciados se incluyeron 18 metaanálisis (uno con dos referencias complementarias), más dos de NICE 82, un ECA y tres cohortes para la elaboración de la recomendación y se excluyeron 47 estudios por deficiencias metodológicas, por irrelevancia para la pregunta o por información ya contenida en otras revisiones sistemática más actualizadas o de mejor calidad.

Listado de estudios incluidos y excluidos	<u>Incluidos</u> Metaanálisis Los desarrollados para la guía NICE 82 que evaluaban efectividad de los AP orales en fase aguda y el de efectos adversos de los AP (ítems 6.3 y 6.7) (14), Abou-Setta 2012 (15), Asenjo_Lobos 2008 (16), Bhattacharjee 2010 (17), Hartling 2012 (18), Khanna 2013 (19), Komossa 2010 Amisulprida (20), Komossa 2010 Olanzapina (21), Komossa 2010 Quetiapina (22), Komossa Ziprasidona 2009 (23), Leucht 2008 (24), Leucht 2009 (25), Leucht 2013 (26), Marques 2004 (27), Mota 2009 (28), Nussbaum 2008 (29), Rattehalli 2010 (30), Sivaraman 2010 (31), Soares 2010 (32). Ensayos clínicos Strom 2011 (33) Observacionales - cohortes Nielsen 2010 (34), Ozeki 2010 (35), Novick 2009 (36) <u>Artículos excluidos</u> Por calidad del estudio Adrianzen 2008 (37), Bai 2011 (38), Brauer 2011 (39), Bushe 2012 (40), Dubovsky 2011 (41), Emsley 2008 (42), Guilera 2009 (43), Hsu 2011 (44), Janicak 2009 (45), Jerrel 2010 (46), Jin 2013 (47), Jones 2010 (48), Kamble 2012 (49), Klemp 2011 (50), Kryzhanovskaya 2012 (51), Lewis 2006 (52), Medved 2009 (53), Mittal 2013 (54), Nuss 2010 (55), Ruberg 2011 (56), Smith 2008 (57), Szegedi 2012 (58), Tenback 2009 (59), Wu 2006 (60), Kelly 2010 (61). Información duplicada, incluida en otros metaanálisis o comparaciones con medicamentos agrupados por generación y no cabeza a cabeza Addington 2004 (62), Darba 2011 (63), Essali 2010 (64), Gilbody 2010 (65), Harrington 2010 (66), Kane 2010 (67), Leucht 2009 (segunda generación frente a primera generación) (68), Leucht 2009 (segunda generación cabeza a cabeza) (69), Omori 2009 (70), Petit 1996 (71), Potkin 2007 (72), Rummel 2010 (73), Rummel 2012 (74), Soares 2013 (75), Suttajit 2013 (76), Subramanian 2010 (77) Información irrelevante para responder las preguntas Al Aqeel 2012 (78), Ulcickas 2010 (79), Tilhonen 2009 (80), Ray 2009 (81), Swartz 2007 (82).

Tabla 12. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: preguntas 2.1 y 2.2

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
EMBASE	'schizophrenia'/exp AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) NOT('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND ([English]/lim OR [French]/lim OR [Portuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND [embase]/lim	2008-7/06/2013	9/138
PUBMED	("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh]) AND ("Recurrence"[Mesh] OR "treatment outcomes" [Mesh] OR "recovery of function"[Mesh] OR recovery (text) OR response (text) OR remission (text) OR treatment failure [Mesh] OR adverse events (text) OR patient dropouts [Mesh] OR drug toxicity [Mesh]) NOT ("bipolar disorder" [Mesh] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh])	Meta-analysis Adults	2008-06/2013	7/31
Cochrane	"schizophrenia" in title abstract keywords and "antipsychotic drug" in title abstract keywords (Word variations have been searched)	Meta-analysis	Hasta 17/06/2013	21/94
LILACS (BVS Salud)	(schizophrenia) AND ((treatment outcomes) OR (recurrence) OR (responde) OR (recovery) OR (remission) OR (adverse events) OR (drug toxicity) OR (patient dropout)) not ((bipolar disorder) OR (dementia))	db ("IBECS" OR "LILACS" OR "MedCarib" OR "INDEXPSI") AND limit:("humans") AND la:("en" OR "fr" OR "es")	2008 a 06/2013	1/5
PUBMED (para actualización de efectos adversos)	(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])) AND ("antipsychotic"[All Fields] OR ("Antipsychotic A(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])) AND	Adultos	1/07/2008 11/07/2013	17/269

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	("antipsychotic"[All Fields] OR ("Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"[Pharmacological Action] OR "Tranquilizing Agents"[Mesh] OR "Phenothiazines"[Mesh] OR "Butyrophenones"[Mesh]))) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "cohort"[All Fields])) AND (("adverse effects"[Subheading] OR "drug toxicity"[All Fields]) OR "adverse event"[All Fields]))			
PUBMED (para comparaciones específicas que requerían búsqueda de novo)	Haloperidol[Mesh] AND "Trifluoperazine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Haloperidol"[Mesh] AND "Chlorpromazine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) Haloperidol[Mesh] AND paliperidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Haloperidol"[Mesh] AND "zotepine"[Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND aripiprazole AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND "Clozapine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND ziprasidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND zotepine AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) aripiprazole AND "Clozapine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) aripiprazole AND zotepine AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])	AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	Hasta 12/07/2013	24/83

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	Clozapine[Mesh] AND "Sulpiride"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) Clozapine[Mesh] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "quetiapine" [Supplementary Concept] AND "Sulpiride"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) quetiapine [Supplementary Concept] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Risperidone"[Mesh] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) zotepine AND ziprasidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])			
EMBASE (para comparaciones específicas que requerían búsqueda de novo)	schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'trifluoperazine'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'chlorpromazine'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'paliperidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'aripiprazole'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'clozapine'/exp	AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'child'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim)	Hasta 12/07/2013	33/788

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'ziprasidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'aripiprazole'/exp AND 'clozapine'/exp schizophrenia'/exp AND 'aripiprazole'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'clozapine'/exp AND 'amisulprida'/exp schizophrenia'/exp AND 'clozapine'/exp AND 'ziprasidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'quetiapine'/exp AND 'amisulprida'/exp schizophrenia'/exp AND 'quetiapine'/exp AND 'ziprasidone'/exp AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'child'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) 'schizophrenia'/exp AND 'risperidone'/exp AND 'ziprasidone'/exp AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) schizophrenia'/exp AND 'zotepine'/exp AND 'ziprasidone'/exp			
MEDLINE Asenapina	'asenapine'/exp AND 'schizophrenia'/exp AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR	('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND	2008-8/07/2013	1/2

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	[embase]/lim AND [2008-2013]/py		
EMBASE Asenapina	'asenapine'/exp AND 'schizophrenia'/exp AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	2008 a 8/07/2013	18/51
PUBMED Asenapina	"Asenapine"[Supplementary Concept] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	(Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])	Hasta 9/07/2013	7/9
COCHRANE Trifluoperazina	“trifluperazine”	Ninguno	Hasta oct. 2013	1/3

2.1.4. *Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia*

En este ítem se comentarán los hallazgos de la evidencia de los desenlaces incluidos en las alternativas; sin embargo, las tablas de resúmenes de la evidencia se presentarán para los siete desenlaces principales priorizados por el GDG para la toma de decisiones, y la información detallada tanto de estos como de los no priorizados se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE para cada comparación.

2.1.4.1. Respuesta al tratamiento

Se revisaron los resultados de los metaanálisis de ECA (14,15,17-23,25,26,29-32) que evaluaban la respuesta al tratamiento mediante la medición de la mejoría de los síntomas psicóticos positivos, negativos y globales, de acuerdo con las definiciones empleadas según el estudio o la medición de la respuesta mediante los puntos de corte establecidos por los autores. Los cambios en los síntomas fueron evaluados con diferentes escalas (BPRS, PANSS, SAPS, SANS y CGI) en fase aguda de la enfermedad con seguimientos entre cuatro y 26 semanas, para las diferentes comparaciones.

Para la evaluación del tamaño del efecto de las medidas continuas se considera que un tamaño del efecto es pequeño si es de 0,2 a 0,3, mediano si está alrededor de 0,5 y grande si es igual o mayor a 0,8 (83).

2.1.4.1.1. AP frente a placebo

En la tabla 15 se presentan los resultados de la respuesta al tratamiento reportada en los metaanálisis de ECA incluidos (25,26,29,30,32) que compararon los AP incluidos en las alternativas y el placebo.

Se encontró que los AP eran mejores que el placebo en términos de mejoría de los síntomas psicóticos (disminución en el promedio del puntaje de la escala que emplearon para evaluar los cambios en los síntomas psicóticos), con excepción de la asenapina, que no fue significativamente mejor que el placebo (25,26). La clozapina fue el único con un tamaño del efecto grande, seguido por la olanzapina, la risperidona, la amisulprida y la zotepina –con efectos de medianos a grandes– y el haloperidol, la paliperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la ziprasidona y la clorpromazina, con tamaños del efecto entre mediano y pequeño (25,26). No se encontró evidencia para la levomepromazina, la trifluoperazina y el sulpiride para este desenlace.

La tasa de respuesta, cuya definición variaba según el estudio, fue reportada en menos estudios; en los metaanálisis de ECA en que fue considerada presentaron los resultados del desenlace en términos de no respuesta (25,29,30). En orden de tamaño del efecto medido con riesgo relativo, la amisulprida, la

risperidona, la paliperidona, la olanzapina, el haloperidol y la ziprasidona fueron significativamente mejores que el placebo; no se encontraron diferencias con quetiapina, ni con zotepina para este desenlace frente al placebo (25,30). No hay evidencia de este desenlace en la asenapina, la clorpromazina, la clozapina, la paliperidona, la levomepromazina, la trifluoperazina y el sulpiride.

En cuanto al cambio en los puntajes en síntomas positivos y negativos, los resultados fueron menos precisos. La risperidona, el haloperidol, la olanzapina y la quetiapina fueron mejores que el placebo para los síntomas positivos (con tamaños del efecto entre 0,8 y 0,4); la amisulprida, la olanzapina, la risperidona, el aripiprazol y el haloperidol demostraron mejor respuesta que el placebo para la disminución de los síntomas negativos pero el tamaño del efecto en promedio fue más bajo que para síntomas positivos (25). Un solo estudio reportó una diferencia de medias para el sulpiride a favor del medicamento en la disminución de los síntomas negativos (32). No se encontró evidencia para la levomepromazina, ni la trifluoperazina.

En el metaanálisis de ECA de comparaciones múltiples realizado por Leucht y colaboradores (26) emplearon un marco de análisis jerárquico bayesiano mediante el cual comparaban 15 medicamentos AP. A partir de sus resultados emplearon la medición de la superficie bajo la curva de probabilidades acumulativas de posicionamiento (SUCRA) para posicionar cada medicamento. La SUCRA se expresa con porcentajes que comparan cada intervención con una intervención imaginaria que siempre es mejor sin ninguna incertidumbre. Este porcentaje en SUCRA significa la proporción que logra cada medicamento del desenlace del medicamento imaginario (ver tabla 16). Esta jerarquización fue empleada de forma complementaria por el GDG para evaluar la magnitud del efecto de cada medicamento.

Aunque en las comparaciones entre los medicamentos los tamaños de efecto para efectividad general fueron pequeños, frente a placebo los resultados mostraban una mayor diferencia, que puede tener relevancia clínica. Dado que estos resultados tienen limitaciones de generalización por las exigencias metodológicas del diseño del metaanálisis, las estimaciones de las comparaciones indirectas fueron vistas junto con otras evidencias en el momento de determinar el perfil de eficacia y seguridad de los medicamentos incluidos en el reporte y considerados entre las alternativas para Colombia.

La calidad general de la evidencia fue baja o muy baja, excepto para haloperidol en los cuatro desenlaces y para el aripiprazol y la risperidona en los resultados de mejoría de los síntomas psicóticos, cuya calidad fue calificada como moderada. Los factores que en particular afectaron la calidad de la evidencia fueron: el riesgo de sesgo en los estudios –principalmente por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento–, seguimiento incompleto, reporte selectivo de desenlaces y altas tasas de abandono, la precisión por tamaños de muestra pequeños y en algunos casos se tuvo una alta

sospecha de sesgos de publicación, en particular para la clozapina por el gran tamaño del efecto en una muestra tan pequeña. Aunque algunos estudios incluían pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme, dado que no hay un acuerdo sobre una respuesta diferencial a los tratamientos en la fase aguda, no se consideró que la evidencia fuera indirecta.

Tabla 13. Resumen de la evidencia de la respuesta al tratamiento en las comparaciones entre AP y placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	NNT (IC95%)	Calidad de la evidencia
Amisulprida	Leucht 2009 (25)	1	241	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 12 semanas	DME: -0,54 (-0,81; 0,27)	-	⊕⊕⊖⊖Baja
		3	487	Tasa de no respuesta [b] en 12 a 26 semanas	RR: 0,68 (0,58; 0,86)	4 (3; 7)	⊕⊕⊕⊖Moderada
		3	410	Cambio en síntomas positivos [c] en 12 a 26 semanas	DME: -0,16 (-0,58; 0,26)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		5	618	Cambio en síntomas negativos [d] en 12 a 26 semanas	DME: -0,56 (-0,73; -0,39)	-	⊕⊕⊕⊖Moderada
Aripiprazol	Leucht 2013(26) [e]	6	1.314	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,44 (-0,55; -0,32)	-	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Leucht 2009 (25)	5	1.123	Tasa de no respuesta [b] en 4 a 6 semanas	RR: 0,81 (0,75; 0,87)	7 (5; 10)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		6	1.489	Cambio en síntomas positivos [c] en 4 a 6 semanas	DME: -0,36 (-0,46; -0,25)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
		7	1.489	Cambio en síntomas negativos [d] en 4 a 6 semanas	DME: -0,33 (-0,43; -0,22)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina	Leucht 2013(26) [e]	4	942	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,18 (-0,17; 0,43)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina	Leucht 2013(26) [e]	11	389	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,39 (-0,62; -0,17)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina	Leucht 2013(26) [e]	1	22	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -1,65 (-2,67; -0,62)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	NNT (IC95%)	Calidad de la evidencia
Haloperidol	Leucht 2013(26) [e]	21	2.459	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,49 (-0,58; -0,41)	-	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Leucht 2009 (25)	11	1.440	Tasa de no respuesta [b] en 4 a 8 semanas	RR: 0,86 (0,80; 0,93)	9 (6; 15)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		9	1.367	Cambio en síntomas positivos [c] en 4 a 6 semanas	DME: -0,54 (-0,65; -0,43)	-	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		11	1.527	Cambio en síntomas negativos [d] en 4 a 6 semanas	DME: -0,30 (-0,41; -0,20)	-	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina	Leucht 2013(26) [e]	14	2.182	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,59 (-0.73; -0,45)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Leucht 2009 (25)	4	582	Tasa de no respuesta [b] en 6 a 28 semanas	RR: 0,82 (0,73; 0,92)	7 (5; 16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		5	668	Cambio en síntomas positivos [c] en 6 a 28 semanas	DME: -0,54 (-0,65; -0,43)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
		5	733	Cambio en síntomas negativos [d] en 6 a 28 semanas	DME: -0,44 (-0,60; -0,29)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona	Leucht 2013 (26) [e]	8	1.931	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,49 (-0.63; -0,36)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Nussbaum (2008) (29)	5	1.658	Tasa de no repuesta [b] en 6 semanas	RR: 0,71 (0,66; 0,77)	5 (4; 6)	
Quetiapina	Leucht 2013 (26) [e]	7	1.354	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 6 semanas	DME: -0,44 (-0.63; -0,24)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Leucht 2009 (25)	5	750	Tasa de no respuesta [b] en 2 a 6 semanas	RR: 0,88 (0,75; 1,04)	No estimable	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		5	750	Cambio en síntomas positivos [c] en 2 a 6 semanas	DME: -0,41 (-0,67; -0,16)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	NNT (IC95%)	Calidad de la evidencia
		5	750	Cambio en síntomas negativos [d] en 2 a 6 semanas	DME: -0,35 (-0,73; 0,02)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Risperidona	Leucht 2013(26) [e]	12	2.108	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 a 6 semanas	DME: -0,58 (-0,68; -0,49)	-	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Rattehalli 2010 (30)	7	856	Tasa de no respuesta [f] en 4 a 8 semanas	RR: 0,70 (0,62; 0,79)	4 (3; 6)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Leucht 2009 (25)	5	828	Cambio en síntomas positivos [c] en 2 a 8 semanas	DME: -0,83 (-1,13; -0,53)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		6	935	Cambio en síntomas negativos [d] en 2 a 8 semanas	DME: -0,42 (-0,59; -0,26)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Sulpiride	Soares 2000 (32)	1	18	Cambio en síntomas negativos [d] en 12 semanas	DM -6,4 (-11,8; -1.03)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona	Leucht 2013(26) [e]	4	655	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 4 semanas	DME: -0,39 (-0,54; -0,25)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Leucht 2009 (25)	2	291	Tasa de no respuesta [f] en 4 a 6 semanas	RR: 0,82 (0,71; 0,94)	7 (4; 22)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		4	584	Cambio en síntomas positivos [c] en 4 a 6 semanas	DME: -0,52 (-0,78; -0,26)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		4	598	Cambio en síntomas negativos [d] en 4 a 6 semanas	DME: -0,42 (-0,28; -0,22)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Zotepina	Leucht 2013(26) [e]	2	215	Mejoría de los síntomas psicóticos [a] en 8 a 26 semanas	DME: -0,55 (-0,97; -0,12)	-	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Leucht 2009 (25)	2	227	Tasa de no respuesta [b] en 8 a 26 semanas	RR: 0,65 (0,32; 1,33)	No estimable	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		1	584	Cambio en síntomas positivos [c] en 8 semanas	DME: -0,27 (-0,781; -0,17)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	NNT (IC95%)	Calidad de la evidencia
		3	598	Cambio en síntomas negativos [d] en 8 a 26 semanas	DME: -0,26 (-0,50; -0,02)	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Notas: Valores negativos en DME o DM indican respuesta a favor del medicamento (mejor se indica por reducción de valor).

[a:] *Promedio en el cambio global de los síntomas evaluado con PANSS o BPRS, entre la línea de base y la medición basal y con los datos para el análisis de intención de tratamiento si estaban disponibles.*

[b:] *Tasa de no respuesta: no reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores: reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS.*

[c:] *Evaluado con PANSS/BPRS/SAPS.*

[d:] *Evaluado con PANSS/BPRS/SANS.*

[e:] *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

[f:] *Reducción inferior al 20% PANSS/BPRS.*

Tabla 14. Resultado de las SUCRA

Eficacia general		Descontinuación por cualquier causa		Aumento de peso		Trastornos del movimiento		Prolactina		Prolongación del QTc		Sedación	
Antips.	%	Antips	%	Antips	%	Antips	%	Antips	%	Antips	%	Antips	%
CLO	100	AMI	93	PBO	99	CLO	100	ARI	97	PBO	85	PBO	96
AMI	92	OLA	88	HAL	86	OLA	77	QUE	86	ARI	84	AMI	83
OLA	85	CLO	87	ZIP	84	QUE	76	PBO	81	PAL	76	PAL	83
RIS	79	PAL	84	ARI	73	PBO	76	ASE	64	HAL	67	ARI	71
PAL	65	RIS	74	AMI	69	ARI	65	OLA	62	QUE	56	RIS	55
ZOT	61	ARI	57	ASE	65	AMI	48	CPZ	60	OLA	48	HAL	47
HAL	54	QUE	56	PAL	49	ZIP	46	ZIP	49	RIS	41	ASE	42
QUE	48	CPZ	46	RIS	44	ASE	46	HAL	11	ASE	39	OLA	35
ARI	46	ZOT	43	QUE	42	PAL	39	RIS	6	ZIP	20	QUE	28
ZIP	11	ASE	39	CPZ	27	RIS	28	PAL	13	AMI	9	ZIP	28
CPZ	33	ZIP	33	CLO	17	CPZ	20	CLO	ND	CLO	ND	CPZ	14
ASE	32	HAL	15	ZOT	10	ZOT	16	AMI	ND	CPZ	ND	ZOT	8
PBO	0	PBO	1	OLA	5	HAL	1	ZOT	ND	ZOT	ND	CLO	5

Adaptado de Leucht y colaboradores 2013 (26)

Notas: AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, CLO: clozapina, CPZ: clorpromazina, OLA: olanzapina, PAL: Paliperidona, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, ZIP: ziprasidona, ZOT: Zotepina.

2.1.4.1.2. AP entre ellos

En la tabla 17 se presentan los resultados de la respuesta al tratamiento reportada en los metaanálisis incluidos (14-23,26,29,31) que compararon los AP cabeza a cabeza o de forma indirecta entre las alternativas establecidas en el protocolo. No se encontró evidencia para este desenlace de comparaciones cabeza a cabeza para sulpiride.

En general, no se encuentran diferencias clínicamente significativas en comparaciones evaluadas ni para el desenlace de mejoría, ni para tasas de respuesta, salvo en las comparaciones de haloperidol frente a amisulprida (26) y haloperidol frente a clozapina (26), cuyo tamaño del efecto fue mediano y estadísticamente significativo a favor de los comparadores en la mejoría de los síntomas psicóticos.

Adicionalmente, resultados en mejoría de los síntomas estadísticamente significativos fueron encontrados para la comparación entre típicos de levomepromazina frente a clorpromazina, con resultado favorable para el primero (31). Entre típicos y atípicos fueron significativos para las siguientes comparaciones: haloperidol frente a olanzapina, risperidona, y zotepina (26); levomepromazina frente a risperidona (31); clorpromazina frente aripiprazol y clozapina (17,26); paliperidona frente a clorpromazina, y risperidona frente a clorpromazina (26), todas con resultados favorables para los atípicos, salvo para la zotepina (26). Entre los atípicos, los resultados estadísticamente significativos fueron entre aripiprazol frente a olanzapina y risperidona (26), y paliperidona frente a quetiapina (29), con respuestas favorables para olanzapina, risperidona y paliperidona. En las comparaciones indirectas fueron significativos estadísticamente los resultados de mejoría de los síntomas psicóticos para amisulprida frente a aripiprazol, asenapina, clozapina y quetiapina; aripiprazol frente a clozapina; asenapina frente a clozapina y paliperidona; y clozapina frente a paliperidona, con resultados siempre favorables para clozapina y en segundo lugar para amisulprida (26).

Para tasas de respuesta solo se encontraron tres comparaciones con resultados significativos y de calidad moderada: haloperidol frente a olanzapina (mejor con olanzapina) (15,18), clorpromazina frente a clozapina (mejor con clozapina) (15,18) y aripiprazol frente a olanzapina (mejor con olanzapina) (19).

Globalmente, la calidad de la evidencia para la mayoría de las comparaciones fue baja o muy baja (67 de 89 desenlaces), moderada para 16 y alta para una sola comparación. La mayoría de los estudios presentaban altos riesgo de sesgo por falta de claridad en la aleatorización, ausencia de enmascaramiento y seguimiento incompleto. Además, la mayoría de los estudios fueron financiados por la industria farmacéutica. Igualmente, varios de los resultados eran imprecisos y en algunos de los casos hubo alta sospecha de sesgo de publicación.

Tabla 15. Resumen de la evidencia de la respuesta al tratamiento en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Entre AP de primera generación - comparaciones directas						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2013 (26) [a]	1	25	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 8 semanas	DME: 0,29 (-0,5; 0,09)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Levomepromazina Haloperidol	Sivaraman 2010 (31)	1	41	Tasa de respuesta [c] en 4 semanas	RR: 1,19 (0,59; 2,4)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Clorpromazina	Sivaraman 2010 (31)	1	38	Mejoría de los síntomas psicóticos [d] en 30 semanas	**DM: -9 (-17,46; -0,54)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones directas						
Haloperidol Amisulprida	Leucht 2013 (26) [a]	6	663	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 16 semanas	**DME: 0,30 (0,14; 0,46)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	4	1.086	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: 0,02 (-0,08; 0,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	5	2.175	Tasa de respuesta [e] en fase aguda	RR: 0,01 (0,76; 1,34)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	326	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,02 (-0,21; 0,25)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	1	326	Tasa de respuesta [e] en fase aguda	RR: 0,82 (0,64; 1,04)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Haloperidol Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	7	364	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,41 (0,14; 0,69)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	2	178	Tasa de respuesta [e] en 12 a 29 semanas	RR: 0,52 (0,22; 1,23)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	11	3.202	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,17 (0,1; 0,24)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	14	4.099	Tasa de respuesta [e] en <6 semanas a 104 semanas	**RR: 0,86 (0,78; 0,96)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	792	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: -0,09 (-0,23; 0,06)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	6	1421	Tasa de respuesta [e] en <6 semanas a 104 semanas	RR: 0,99 (0,76; 1,30)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	16	1.795	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,17 (0,01; 0,24)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	16	3.453	Tasa de respuesta [e] en 8 semanas	RR: 0,94 (0,87; 1,02)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Haloperidol Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	3	762	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: -0,10 (-0,26; 0,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(18), Abou-Setta 2012(15)	6	1.283	Tasa de respuesta [e] en 2 a 52 semanas	RR: 0,82 (0,64; 1,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	4	260	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: -0,16 (-0,55; -0,24)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Risperidona	Sivaraman 2010 (31)	1	42	Mejoría de los síntomas psicóticos [d] en 4 semanas	**DM 10,3 (0,29; 20,31)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Trifluoperazina Clozapina	Abou-Setta 2012(15)	1	25	Mejoría de los síntomas psicóticos [f] en 6 semanas	DM 2,50 (-4,19; 9,19)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clorpromazina Aripiprazol	Bhattacharjee 2010 (17)	1	72	Estado mental [g] en 8 semanas	**RR: 0,72 (0,55; 0,94)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clorpromazina Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	5	306	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,50 (0,13; 0,88)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(17), Abou-Setta 2012(15)	3	333	Tasa de respuesta [e] en 6 a 12 semanas	**RR: 0,13 (0,06; 0,28)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clorpromazina Olanzapina	Hartling 2012(17), Abou-Setta 2012(15)	1	84	Tasa de respuesta [e] en 6 semanas	RR: 0,14 (0,01; 2,68)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Clorpromazina Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	196	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: 0,50 (-0,23; 0,33)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Hartling 2012(17), Abou-Setta 2012(15)	1	201	Tasa de respuesta [e] en 6 a 12 semanas	RR: 0,81 (0,64; 1,02)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Ziprasidona	Hartling 2012(17), Abou-Setta 2012(15)	1	306	Tasa de respuesta [e] en 12 semanas	RR: 0,95 (0,78; 1,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	1	105	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: 0,76 (0,36; 1,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones indirectas [h]						
Haloperidol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: 0,05 (-0,08; 0,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,21 (-0,37; -0,05)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,11 (-0,3; -0,08)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,18 (-0,32; -0,02)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Ziprasidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,01 (-0,19; 0,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de segunda generación - comparaciones directas						
Amisulprida Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	622	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 8 a 24 semanas	DME: -0,03 (-0,38; 0,33)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Komossa 2010 (20)	4	724	Tasa de respuesta en 8 a 26 semanas [i]	RR: 0,97 (0,87; 1,11)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Risperidona	Komossa 2010 (20)	4	544	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 a 24 semanas	DME: 0,05 (-0,21; 0,11)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		3	586	Tasa de respuesta en 6 a 26 semanas [i]	RR: 1,12 (0,87; 1,43)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	119	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 12 semanas	DME: 0,15 (-0,51; 0,21)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Komossa 2010(20)	1	119	Tasa de respuesta en 12 semanas [j]	RR: 1,52 (0,43; 4,40)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	1.491	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,22 (0,12; 0,33)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Khanna 2013(19)	1	566	Tasa de respuesta en 12 semanas [k]	**RR: 0,81 (0,67; 0,99)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Aripiprazol Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	1	41	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 8 semanas	DME: -0,38 (-0,24; 1,00)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Aripiprazol Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	413	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	**DME: 0,22 (0,12; 0,33)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	247	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 semanas	DME: -0,16 (-0,41; 0,09)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	3	1.647	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 a 14 semanas	DME: 0,10 (-0,01; 0,21)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Asenapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	1	114	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,15 (-0,51; 0,22)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	2	104	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 8 semanas	DME: 0,08 (-0,31; 0,46)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Asenjo Lobos 2010(16)	3	295	Tasa de respuesta en 8 a 18 semanas [j]	RR: 0,92 (0,68; 1,26)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010(16)	4	232	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 a12 semanas	DME: 0,04 (-0,22; 0,30)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Asenjo Lobos 2010(16)	1	63	Tasa de respuesta en 12 semanas [j]	RR: 1,03 (0,73; 1,46)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	2	60	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 8 semanas	DME: -0,37 (-0,84: 0,10)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Zotepina	Leucht 2013 [a](26)	2	109	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 a 12 semanas	DME: -0,42 (-1,09: 0,25)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Clozapina Ziprasidona	Asenjo Lobos 2010 (16)	1	146	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 18 semanas	DME: 0,02 (-0,30; 0,35)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Paliperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	1.078	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,06 (-0,19; 0,07)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	NICE 82 (14)	2	473	Tasa de respuesta en 6 semanas [j]	RR: 0,93 (0,79; 1,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	6	1.042	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 12 semanas	DME: -0,07 (-0,19; 0,05)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2010 (21)	3	339	Tasa de respuesta en 6 a 52 semanas [i]	RR: 1,11 (0,93; 1,32)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	10	1.786	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 a 12 semanas	DME: -0,05 (-0,14; 0,05)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2010 (21)	7	1.376	Tasa de respuesta en 22 semanas [i]	RR 1,05 (0,92; 1,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	5	1.322	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 14 semanas	DME: -0,14 (-0,24; -0,03)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Komossa 2010 (21)	2	817	Tasa de respuesta en 6 a 28 semanas [i]	RR 1,05 (0,92; 1,2)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona Quetiapina	Nussbaum 2008 (29)	1	314	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DM: -4,60 (-5,02; -4,18)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	6	1.622	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 8 a 14 semanas	DME: 0,06 (-0,05; 0,16)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa (2010) (22)	4	1.274	Tasa de respuesta en 6 a 52 semanas [h]	RR: 0,88 (0,73; 1,04)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Quetiapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	512	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 14 semanas	DME: -0,02 (-0,2; 0,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	7	516	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 a 14 semanas	DME: -0,09 (-0,29; 0,11	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa (2010) (23)	1	296	Tasa de respuesta en 8 semanas [i]	RR: 0,88 (0,50; 1,55)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Zotepina	NICE 82 (14)	1	40	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 4 semanas	DM: 1,30 (-10.35; 12.95)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de segunda generación - comparaciones indirectas [h]						
Amisulprida Aripiprazol	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,23 (-0,37; -0,08)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,27 (-0,45; -0,1)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: 0,22 (0,04; 0,41)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,16 (-0,32; 0,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,22 (-0,25; -0,08)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,05 (-0,2; 0,1)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC95%)	Calidad
Aripiprazol Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: 0,45 (0,28; 0,62)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: 0,07 (-0,08; 0,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: 0,50 (0,3; 0,69)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: 0,11 (0,05; 0,28)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: 0,05 (-0,09; 0,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: 0,01 (-0,14 ; 0,17)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	**DME: -0,38 (-0,57; -0,2)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Risperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,07 (-0,19: 0,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Mejoría de los síntomas psicóticos [b] en 6 semanas	DME: -0,10 (0,24; 0,04)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Valores negativos en DME o DM indican respuesta a favor del medicamento (mejor se indica por reducción de valor).

Resultados en negrilla son estadísticamente significativos.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, DMS: diferencia de medias estandarizadas, DM: diferencia de medias, RR: Riesgo relativo, OR: Odds Ratio (razón de suertes), SD: desviación estándar, NA: No aplica

[a:] *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

[b:] *Mejoría de los síntomas psicóticos: promedio en el cambio global de los síntomas evaluado con PANSS o BPRS, entre la línea de base y la medición basal y con los datos para el análisis de intención de tratamiento si estaban disponibles.*

[c:] *Disminución de 20% en la escala de PANSS.*

[d:] *Mejoría de los síntomas psicóticos: cambio en la medición con BPRS; rango de puntajes: 18-126; menores puntajes indican mejoría.*

[e:] *Reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS.*

[f:] *Cambio en el puntaje promedio del BPRS.*

[g:] *Definido por los autores como marcada mejoría definida por la disminución del 50% del puntaje del PANSS.*

[h:] *No hay estudios cabeza a cabeza*

[i:] *Proporción de pacientes con CGI mayor que mucho mejor o una disminución mayor del 50% en la escala de evaluación de síntomas.*

[j:] *Disminución mayor del 50% en la escala de evaluación de síntomas.*

[k:] *Disminución del puntaje del PANSS en 30% o más.*

2.1.4.2. Remisión de los síntomas

Se revisaron los resultados de los metaanálisis de ECA (15,18,19) que evaluaban la remisión al tratamiento mediante los puntos de corte establecidos por los autores con la medición de los cambios en síntomas psicóticos positivos, negativos y globales. Estos cambios fueron medidos con diferentes escalas (BPRS, PANSS y CGI); los seguimientos fueron variables entre 4 y 104 semanas para las diferentes comparaciones.

2.1.4.2.1. AP frente a placebo

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la fase aguda.

2.1.4.2.2. AP entre ellos

Este desenlace está reportado en seis comparaciones: cuatro de ellas entre haloperidol y AP atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona), una entre clorpromazina y clozapina y otra entre aripiprazol y olanzapina (15,18,19). Los resultados fueron favorables para la olanzapina en la comparación haloperidol frente a olanzapina (RR 0,65 IC95% [0,45; 0,94]) con una calidad de evidencia muy baja; el NNT es de 14 (IC 95% 8; 50) (15, 18). En la comparación de aripiprazol frente a olanzapina evaluaron el riesgo de no remisión, cuyo resultado fue favorable para la olanzapina (RR 1,38 IC 95% 1,23; 1,56) con una calidad de evidencia moderada; el NNT es de 5 (IC 95% 3; 8) (19). Para las otras comparaciones los resultados no fueron concluyentes.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.3. Abandono por cualquier razón

Este desenlace fue evaluado en la mayoría de las comparaciones encontradas en los diferentes metaanálisis incluidos (16, 24-27, 29, 32), salvo para levomepromazina contra placebo; clorpromazina contra aripiprazol, olanzapina y ziprasidona; paliperidona contra risperidona, y trifluoperazina contra clozapina. Los seguimientos se realizaron entre cuatro y 26 semanas.

2.1.4.3.1. AP frente a placebo

En la tabla 18 se presentan los resultados de las comparaciones de los AP frente a placebo. Se encontró que los siguientes AP tenían menor riesgo de abandono del tratamiento frente a placebo: aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona (26). La calidad de la evidencia fue moderada para estos resultados y de baja o muy baja para los no concluyentes. Se

encontraron en general altos riesgo de sesgo por falta de claridad en la aleatorización, ausencia de enmascaramiento o seguimiento incompleto; varios de los resultados eran imprecisos y en algunos de los casos hubo alta sospecha de sesgo de publicación.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 16. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento por cualquier razón en las comparaciones entre AP y placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Amisulprida	Leucht 2009 (25)	5	618	6 a 26 semanas	RR: 0,69 (0,48; 1,00)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Aripiprazol	Leucht2013(26) [a]	6	1.314	4 a 6 semanas	OR: 0,63 (0,5; 0,8)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Asenapina	Leucht2013(26) [a]	4	942	6 semanas	OR: 0,82 (0,63; 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina	Leucht2013(26) [a]	11	389	4 a 13 semanas	OR: 0,68 (0,42; 1,11)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina	Leucht2013(26) [a]	1	22	4 semanas	OR: 0,40 (0,22; 0,76)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol	Leucht2013(26) [a]	21	2.459	4 a 12 semanas	OR: 0,69 (0,58; 0,82)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina	Leucht2013(26) [a]	14	2.182	4 a 6 semanas	OR: 0,53 (0,4; 0,7)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona	Leucht 2013(26) [a]	8	1.931	6 semanas	OR: 0,47 (0,36; 0,61)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina	Leucht 2009 (26) [a]	7	1.354	6 semanas	OR: 0,66 (0,51; 0,84)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona	Leucht 2013(26) [a]	12	2.018	4 a 8 semanas	OR: 0,53 (0,43; 0,65)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Sulpiride	Soares 2000 (32)	3	113	10 a 14 semanas	RR: 1,0 (0,25; 4,0)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Trifluoperazina	Marques 2004 (27)	7	280	16 a 24 semanas	RR: 0,94 (0,59; 1,48)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	4	655	4,5 semanas	OR: 0,64 (0,44; 0,88)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	2	215	8 a 26 semanas	OR: 0,91 (0,39; 2,14)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrita indican significancia estadística.

[a]: los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.

2.1.4.3.2. AP entre ellos

El resumen de los resultados de los metaanálisis de ECA incluidos (16, 20, 24, 26, 29, 31) para este desenlace de las comparaciones entre AP se presenta en la tabla 19. Se encontraron riesgos significativos de abandono por cualquier causa de las comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre haloperidol y amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona, con un resultado desfavorable para el haloperidol (26), olanzapina y ziprasidona, con menor riesgo para olanzapina (26), paliperidona y quetiapina, favoreciendo a la paliperidona (29), risperidona y ziprasidona, con un mejor resultado para la risperidona (26). En las comparaciones indirectas la olanzapina fue mejor que la clorpromazina, y la amisulprida tuvo un menor riesgo que el aripiprazol, la asenapina y la quetiapina (26).

En general, la calidad de la evidencia fue alta en dos comparaciones, moderada para once comparaciones, baja para 40 y muy baja para seis. En la mayoría de los estudios hubo riesgo de sesgo por falta de claridad en la aleatorización, ausencia de enmascaramiento o seguimiento incompleto. Muchos de los resultados eran imprecisos y también se detectó sesgo de publicación.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 17. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento por cualquier razón en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación – comparaciones directas						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2008 (24)	8	283	4 a 20 semanas	RR 0,15 (0,04; 0;64)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Haloperidol	Sivaraman 2010 (31)	1	41	4 semanas	RR 1,11 (0,45; 2,74)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Clorpromazina	Sivaraman 2010 (31)	1	28	20 semanas	RR 2,00 (0,2; 19,62)	⊕⊖⊖⊖Muy baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones directas						
Haloperidol Amisulprida	Leucht 2013 (26) [a]	6	663	4 a 16 semanas	**OR: 2,32 (1,55; 3,44)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	4	1.806	4 a 12 semanas	**OR: 1,36 (1,11; 1,67)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	326	6 semanas	OR: 1,23 (0,78; 1,96)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	7	364	4 a 12 semanas	OR: 1,68 (0,89; 3,17)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	11	3.202	4 a 12 semanas	**OR: 1,58 (1,18; 2,12)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	792	4 a 12 semanas	**OR: 1,72 (1,01; 2,93)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	16	1.795	4 a 12 semanas	**OR: 1,54 (1,25; 1,9)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	3	762	4 a 12 semanas	OR: 1,01 (0,73; 1,4)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	4	260	4 a 12 semanas	OR: 1,05 (0,5; 2,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Levomepromazina Clozapina	Sivaraman 2010 (31)	1	64	30 días	RR: 0,85 (0,56; 1,3)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Risperidona	Sivaraman 2010 (31)	1	42	4 semanas	RR. 1,75 (0,6; 5,1)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	5	306	4 a 12 semanas	OR: 1,44 (0,92; 2,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	196	6 semanas	OR: 1,27 (0,71; 2,29)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	1	105	4 a 12 semanas	OR: 1,98 (8,87; 4,49)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones indirectas						
Haloperidol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,67 (1,33; 2,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,72 (0,54; 0,94)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,75 (0,53; 1,02)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,83 (0,61; 1,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,11 (0,8; 1,04)	⊕⊖⊖⊖Muy baja
Entre AP de segunda generación - comparaciones directas						
Amisulprida Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	622	8 a 24 semanas	OR: 0,97 (0,64; 1,47)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	4	544	6 a 24 semanas	OR: 1,81 (0,38; 8,78)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Ziprasidona	Komossa 2010 (20)	1	119	12 semanas	RR: 0,69 (0,37; 1,28)	⊕⊖⊖⊖Muy baja
Aripiprazol Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	1.491	4 a 12 semanas	OR: 1,37 (0,96; 1,95)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	1	41	8 semanas	OR: 0,98 (0,29; 3,32)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	413	4 a 12 semanas	OR: 1,11 (0,58; 2,12)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	247	4 semanas	OR: 0,91 (0,54; 1,54)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	3	1.647	6 a 14 semanas	OR: 1,30 (0,98; 1,74)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	1	114	6 semanas	OR: 0,87 (0,42; 1,80)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	2	104	6 a 12 semanas	OR: 1,48 (0,60; 3,65)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	2	94	6 a12 semanas	RR: 1,51 (0,42; 5,50)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	2	60	4 a 8 semanas	OR: 0,37 (0,13; 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Zotepina	Leucht 2013 [a](26)	2	109	6 a 12 semanas	OR: 0,58 (0,18; 1,91)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Ziprasidona	Asenjo Lobos 2010 (16)	1	146	18 semanas	RR: 1,00 (0,66; 1,51)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Paliperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	1.078	6 semanas	OR: 0,96 (0,73; 1,26)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	6	1.042	4 a 12 semanas	OR: 0,72 (0,45; 1,16)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	10	1.786	6 a 12 semanas	OR: 0,86 (0,69; 1,08)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Olanzapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	5	1.322	4 a 14 semanas	**OR: 0,63 (0,48; 0,85)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Paliperidona Quetiapina	Nussbaum 2008 (29)	1	314	6 semanas	**RR: 0,64 (0,44; 0,93)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	6	1.622	8 a 14 semanas	OR: 1,16 (0,93; 1,45)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	512	14 semanas	OR: 0,74 (0,51; 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	7	1.078	4 a 14 semanas	**OR; 0,70 (0,52; 0,94)**	⊕⊕⊕⊕Alta
Entre AP de segunda generación - comparaciones indirectas						
Amisulprida Aripiprazol	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,71 (0,51; 0,96)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,63 (0,43; 0,89)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,91 (0,59; 1,45)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,90 (0,62; 1,24)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,70 (0,51; 0,95)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,90 (0,68; 1,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,31 (0,91; 1,96)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,26 (0,98; 1,66)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,47 (0,99; 2,32)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Asenapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,40 (1,05; 1,75)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,11 (0,84; 1,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,94 (0,71; 1,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,97 (0,63; 1,42)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Risperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,68 (0,52; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,68 (0,52; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Valores negativos en DME o DM indican respuesta a favor del medicamento (mejor se indica por reducción de valor).

Resultados en negrilla son estadísticamente significativos.

Abreviaturas:

[a]: *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

2.1.4.4. Suicidio

2.1.4.4.1. AP frente a placebo

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la fase aguda.

2.1.4.4.2. AP entre ellos

El desenlace fue reportado solo en doce comparaciones obtenidas de los metaanálisis de ECA revisados: haloperidol frente a amisulprida (14); amisulprida frente a olanzapina y a risperidona (20); clozapina frente a olanzapina y a risperidona; haloperidol frente a olanzapina (15, 18); olanzapina frente a quetiapina, a risperidona (21) y a ziprasidona (33); quetiapina frente a risperidona y a ziprasidona (22) y risperidona frente a ziprasidona (23). Los resultados no fueron concluyentes para ninguno de estos y la calidad de la evidencia de estos resultados fue calificada como baja o muy baja, particularmente por la falta de precisión relacionada con tamaños de muestra pequeños para un desenlace poco frecuente. Adicionalmente, algunos presentaban alto riesgo de sesgo por falta de claridad en la aleatorización, el enmascaramiento y el seguimiento incompleto.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.5. Mortalidad total

Para la inclusión de la información sobre este desenlace se incluyeron los reportes de mortalidad por cualquier causa o por causas naturales cuando no se sumaban las relacionadas con suicidio.

2.1.4.5.1. AP frente a placebo

Este desenlace solo fue reportado para la comparación entre paliperidona y placebo, que evaluó a 1.927 sujetos en siete estudios entre dos y siete semanas de seguimiento cuyos resultados de riesgo no son concluyentes (29). La calidad de la evidencia fue baja por la imprecisión del resultado.

2.1.4.5.2. AP entre ellos

La mortalidad total fue evaluada en quince comparaciones: amisulprida frente a olanzapina y a risperidona (20); clorpromazina frente a clozapina (15, 18); clozapina frente a olanzapina y a risperidona (16); haloperidol frente a aripiprazol, a clozapina, a risperidona y a ziprasidona (15,18); olanzapina frente a paliperidona (29), a risperidona (21) y a ziprasidona (33); paliperidona frente a

quetiapina y a risperidona (29) y quetiapina frente a risperidona (22). En dos comparaciones los datos fueron obtenidos de la revisión de cohortes, cuyos resultados fueron significativos: el haloperidol tenía un mayor riesgo que la clozapina y la risperidona durante el tiempo de la prescripción[12] en un seguimiento de 49.625 sujetos para la primera comparación y de 63.352 sujetos para la segunda (RR: 1,98 IC 95% [1,3; 3,0] y RR: 1,70 IC 95% [1,31; 2,20] respectivamente) (15, 18). Para las otras comparaciones los resultados no fueron concluyentes.

La calidad global de la evidencia fue baja o muy baja; la mayoría de los estudios tenían resultados muy imprecisos y en algunos casos se encontraron sesgos en la aleatorización. Adicionalmente, en las comparaciones cuyos resultados fueron significativos su diseño era observacional y no se especificó la duración del tratamiento de cada alternativa, lo que limita en gran medida la confiabilidad de los resultados.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.6. Funcionamiento social

2.1.4.6.1. AP frente a placebo

Este desenlace solo fue reportado para la comparación entre paliperidona y placebo, que evaluó a 1.520 sujetos en cinco estudios, y calificado con la escala de desempeño personal y social en un rango de 4 a 6 semanas de tratamiento. La diferencia de medias fue significativa a favor de la paliperidona (DM: 6,3 IC 95% [4,78; 7,81]) (29). La calidad de la evidencia fue muy baja por la gran heterogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos y por los riesgos de sesgo por un cegamiento no claro en la evaluación de los desenlaces subjetivos en la mayoría de los estudios.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.6.2. AP entre ellos

Este desenlace fue reportado en los metaanálisis de cuatro comparaciones: amisulprida frente a olanzapina y a risperidona (20), clozapina frente a risperidona (16) y olanzapina frente a paliperidona (29). En las comparaciones de amisulprida, donde se empleó la escala de evaluación de funcionamiento

[12] Los autores no presentan tiempos promedios de duración de las prescripciones, por lo que no es posible establecer la duración estimada del seguimiento.

social y ocupacional (sigla en inglés SOFAS) a las 24 semanas de tratamiento, la diferencia de medias no fue significativa entre las alternativas (20). La clozapina fue superior a la risperidona en el promedio del cambio en el puntaje de funcionamiento social, pero los resultados fueron poco precisos, hubo un alto riesgo de sesgos (DM: -47 IC 95% [-95,55; -0,45]) (16) y en la última comparación se empleó la escala de desempeño personal y social (sigla en inglés PSP). No se encontraron diferencias en los resultados a seis semanas entre olanzapina y paliperidona (29).

La calidad de la evidencia fue de moderada a baja, en gran medida por la falta de precisión; en algunos casos disminuyó el puntaje el riesgo de sesgo por falta de claridad en aleatorización y cegamiento de la evaluación de desenlaces subjetivos o seguimiento incompleto.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.7. Estado global

2.1.4.7.1. AP frente a placebo

De los metaanálisis incluidos solo en dos comparaciones contra placebo se reportó este desenlace: amisulprida (28) y trifluoperazina (27), medido con la escala de impresión clínica global (siglas en inglés CGI). Para la amisulprida, en un estudio a 12 semanas con 242 sujetos, el riesgo relativo de tener un CGI menor que mucho mejor fue de 0,62 con IC 95% (0,52; 0,76), resultado a favor de la amisulprida (28). La trifluoperazina fue evaluada en tres estudios contra placebo en 320 sujetos en 16 a 24 semanas, pero su resultado agrupado no fue conclusivo (RR: 0,92 IC 95% [0,85; 1,00]) (27). La calidad de la evidencia para la amisulprida fue moderada por sospecha de sesgo de publicación, y la de la trifluoperazina fue baja por imprecisión y alto riesgo de sesgo por seguimiento incompleto.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.7.2. AP entre ellos

Este desenlace fue reportado en 26 comparaciones entre medicamentos en once diferentes metaanálisis (15,16,18-24,29,31) en estudios cuyo seguimiento fue entre seis y 52 semanas.

En las comparaciones de amisulprida contra olanzapina, risperidona y ziprasidona (20), los resultados no fueron concluyentes para determinar un cambio clínicamente no significativo.

Para las comparaciones de aripiprazol frente a olanzapina, risperidona y ziprasidona tampoco se encontraron resultados significativos para cambios no importantes clínicamente, ni en la diferencia de medias (19).

No se encontraron variaciones significativas en la diferencia de medias entre la clorpromazina y la clozapina en el puntaje de CGI a 52 semanas (15,18). De igual forma, la clozapina no demostró ser mejor que la olanzapina ni la risperidona en este desenlace (16).

El haloperidol fue comparado contra aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona; de estos, dos (clozapina y olanzapina) fueron mejores que el haloperidol. En otra comparación, la quetiapina fue peor que el haloperidol, pero ninguno de los resultados fue clínicamente relevante. Los resultados de las demás comparaciones no fueron concluyentes (15, 18, 24).

La levomepromazina fue comparada con: clorpromazina, risperidona y haloperidol. Fue mejor que la clorpromazina en la diferencia de medias para el puntaje en la escala CGI de severidad de los síntomas (DM: -0,80 IC 95% [-1.51; -0.09]) y fue peor que la risperidona en el puntaje de CGI igual o inferior que mucho mejor (RR: 2,33 IC 95% [1,11; 4,89]). Los resultados de la comparación con haloperidol no fueron concluyentes (31).

En las comparaciones de olanzapina con: paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona tampoco se encontraron diferencias significativas en el estado global (21, 29). De igual forma, la paliperidona no fue superior a la quetiapina en cambios clínicamente importantes en el estado global (29), ni la risperidona respecto a la quetiapina o la ziprasidona (22, 23).

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.8. Seguridad de los AP

No se encontraron reportes de mortalidad por causa del medicamento en estudios observacionales; tampoco se encontraron reportes de cohortes para síndrome neuroléptico maligno ni para accidentes cerebrovasculares. Los hallazgos incluidos en esta sección se circunscriben a los resultados de los ensayos clínicos agrupados en los diferentes metaanálisis (15-32), a un ECA (33) y a tres estudios de cohorte (34, 35, 61). Los seguimientos de los ECA estaban entre una y 104 semanas; para las cohortes hay reportes de seguimientos de dos años en promedio hasta 22 años.

2.1.4.8.1. Abandono por efectos adversos

En la tabla 20 se presenta el resumen de los resultados de los AP comparados con placebo. Se incluyeron los resultados de cuatro metaanálisis para las diferentes comparaciones con placebo (25, 27, 29, 30); ninguno de los hallazgos fue conclusivo. No se encontraron resultados en los metaanálisis incluidos para asenapina, clorpromazina, levomepromazina y sulpiride.

En la tabla 21 se resumen los hallazgos de las comparaciones entre AP. Se incluyeron los reportes de doce metaanálisis para las comparaciones entre AP de primera y segunda generación (14-16,18-24,29,31). En las comparaciones cabeza a cabeza entre AP de primera generación, los resultados no fueron concluyentes (24,31). Entre los AP de primera generación frente a los de segunda se encontraron riesgos significativos a favor de los segundos en las comparaciones de haloperidol frente a amisulprida, aripiprazol, olanzapina, risperidona y ziprasidona (15,18). En las comparaciones entre AP de segunda generación (16,19-23,29), la clozapina tuvo mayor riesgo de abandono por efectos adversos que la olanzapina y la risperidona (16).

La calidad de la evidencia fue moderada para seis, baja para 21 y muy baja para catorce de 41 comparaciones en las que se evaluó el desenlace. Los principales problemas de calidad fueron alto riesgo de sesgo en algunos estudios por fallas o dudas en la aleatorización y seguimiento incompleto; en algunos casos se tuvo sospecha de sesgo de publicación, y la gran mayoría tuvo resultados poco precisos.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 18. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento por efectos adversos en las comparaciones entre AP y placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Amisulprida	Leucht 2009 (25)	4	514	6 a 26 semanas	RR: 0,59 (0,2; 1,78)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Aripiprazol	Leucht 2009 (25)	7	1.615	4 a 8 semanas	RR: 0,73 (0,49; 1,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina	Leucht 2009 (25)	1	22	4 semanas	RR: 0,50 (0,04; 7,00)	⊕⊖⊖⊖Muy baja
Haloperidol	Leucht 2009 (25)	10	1.467	4 a 8 semanas	RR: 1,31 (0,8; 2,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina	Leucht 2009 (25)	5	914	6 a 28 semanas	RR: 0,83 (0,18; 3,84)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona	Nussbaum 2008 (29)	7	1.926	2 a 6 semanas	RR: 1,04 (0,69; 1,57)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina	Leucht 2009 (25)	4	521	2 a 6 semanas	RR: 1,10 (0,27; 4,38)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Risperidona	Rattehalli 2010 (30)	6	829	4 a 8 semanas	RR: 1,09 (0,43; 2,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Trifluoperazina	Marques 2004 (27)	3	142	4 a 12 semanas	RR: 1,12 (0,24; 5,11)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Ziprasidona	Leucht 2009 (25)	4	598	2 a 6 semanas	RR: 2,49 (0,33; 18,89)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Zotepina	Leucht 2009 (25)	3	312	8 a 26 semanas	RR: 1,88 (0,61; 5,85)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Tabla 19. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento por cualquier razón en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2008 (24)	8	253	4 a 20 semanas	RR 0,23 (0,04; 1;32)	⊕⊕⊖⊖ Muy baja
Levomepromazina Haloperidol	Sivaraman 2010 (31)	1	41	4 semanas	RR 4,77 (0,24; 93,67)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Clorpromazina	Sivaraman 2010 (31)	1	28	20 semanas	RR 2,00 (0,2; 19,62)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de primera y segunda generación						
Haloperidol Amisulprida	NICE 82 (14)	3	648	4 a 12 semanas	**RR: 3,15 (1,63; 6,07)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Aripiprazol	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	7	3.035	Un día a 52 semanas	**RR: 1,25 (1,06; 1,47)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Asenapina	Abou-Setta 2012 (15)	1	335	6 semanas	RR: 1,53 (0,74; 3,16)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Clozapina	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	5	719	10 a 52 semanas	RR: 1,00 (0,66; 1,5)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Olanzapina	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	21	5.351	6 a 104 semanas	**RR: 1,87 (1,55; 2,27)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Quetiapina	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	6	794	6 a 104 semanas	RR: 1,98 (0,79; 4,96)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Haloperidol Risperidona	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	23	4.421	6 a 104 semanas	**RR: 1,27 (1,04; 1,55)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Ziprasidona	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	6	3.035	Una a 52 semanas	**RR: 1,73 (1,30; 2,32)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Levomepromazina Risperidona	Sivaraman 2010 (31)	1	42	4 semanas	RR: 5,00 (0,25; 98,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Abou-Setta 2012 (15) Hartling 2012 (17)	5	463	6 a 52 semanas	RR: 1,70 (0,65; 4,45)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de segunda generación						
Amisulprida Olanzapina	Komossa 2010 (20)	4	724	8 a 26 semanas	RR: 1,19 (0,74; 1,92)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Risperidona	Komossa 2010 (20)	4	622	6 a 26 semanas	RR: 1,08 (0,70; 1,65)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Ziprasidona	Komossa 2010 (20)	1	123	12 semanas	RR: 1,27 (0,30; 5,44)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Olanzapina	Khanna 2013 (19)	4	566	26 a 52 semanas	RR: 1,20 (0,92; 1,59)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Risperidona	Khanna 2013 (19)	2	354	4 semanas	RR: 1,26 (0,62; 2,56)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Ziprasidona	Khanna 2013 (19)	1	256	4 semanas	RR: 0,44 (0,14; 1,38)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	10	1.724	8 a 104 semanas	**RR: 1,60 (1,07; 2,04)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	1	72	12 semanas	RR: 7,00 (0,37; 130,82)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina Risperidona	Asenjo Lobos 2010 (16)	6	627	4 a 29 semanas	**RR: 1,88 (1,11; 3,21)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Olanzapina Paliperidona	Nussbaum 2008 (29)	3	1.332	6 semanas	RR: 1,21 (0,74; 1,98)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010(21)	8	1.573	6 a 52 semanas	RR: 1,11 (0,85; 1,46)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 (21)	13	2.595	8 a 78 semanas	RR: 1,04 (0,77; 1,42)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 (21)	5	1.937	8 a 78 semanas	RR: 0,90 (0,62; 1,29)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Quetiapina	Nussbaum 2008 (29)	1	314	6 semanas	RR: 0,63 (0,23; 1,33)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Risperidona	Komossa 2010 (22)	7	1.851	8 a 78 semanas	RR: 1,19 (0,78; 1,80)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Ziprasidona	Komossa 2010 (22)	2	722	26 a 78 semanas	RR: 1,04 (0,72; 1,49)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Ziprasidona	Komossa 2009 (23)	3	516	37 semanas	RR: 0,82 (0,50; 1,32)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrilla indican significancia estadística.

2.1.4.8.2. Efectos adversos cardiovasculares

- Enfermedad cardiovascular (angina e IAM)

En las comparaciones de AP contra placebo, solamente el metaanálisis de paliperidona reportó eventos coronarios agudos (29), pero los hallazgos no fueron concluyentes (RR: 1,52 IC 95% [0,06; 36,44]). La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Para las comparaciones entre AP cabeza a cabeza no se encontraron reportes de este desenlace.

- Prolongación QTc (desenlace calificado como importante, no crítico)

Aunque este desenlace fue calificado como importante y no crítico[13], se revisó la evidencia de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis de Leucht 2013 (26). Para la evaluación del tamaño del efecto de las medidas continuas, se considera que es pequeño si es de 0,2 a 0,3, mediano si está alrededor de 0,5 y grande si es igual o mayor a 0,8 (83).

En las comparaciones frente a placebo solo lo reportaron para los siguientes medicamentos: aripiprazol, asenapina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona (26). Las diferencias de media estandarizadas fueron significativas para cuatro de ellos; el haloperidol (DME: 0,14 IC 95% [0,03; 0,25]), la quetiapina (DME: 0,20 IC 95% [0,08; 0,32]) y la risperidona (DME: 0,21 IC 95% [0,06; 0,35]) tuvieron un pequeño tamaño del efecto en la prolongación del QTc, y la ziprasidona tuvo un tamaño del efecto más significativo (DME: 0,39 IC 95% [0,19; 0,60]) (26).

En las comparaciones entre AP se reportó para 38 comparaciones, 17 de ellos fueron de comparaciones indirectas. Los hallazgos positivos en las diferencias de medias estandarizadas fueron para las siguientes comparaciones: haloperidol frente a ziprasidona (DME: -0,35 IC 95% [-0,49; -0,21]), amisulprida frente a olanzapina (DME: 0,44 IC 95% [0,19; 0,69]), aripiprazol frente a risperidona (DME: 0,44 IC 95% [0,19; 0,69]), aripiprazol frente a ziprasidona (DME: -0,30 IC 95% [-0,52; -0,08]) y olanzapina frente a ziprasidona (DME: -0,33 IC 95% [-0,54: -0,12]), con tamaños del efecto de pequeños a medianos que desfavorecen a la ziprasidona, la amisulprida y la risperidona. Para las comparaciones indirectas se encontraron tamaños del efecto medianos en contra de la amisulprida al compararla de forma indirecta con el aripiprazol (DME: 0,65 IC 95% [0,35; 0,93], la paliperidona (DME: 0,61 IC 95%

[13] Los desenlaces críticos asociados son arritmia ventricular de torsión de puntas y muerte súbita; estos son raros y poco reportados en los ECA. Los cambios en este segmento del ECG son un indicador de riesgo para estos desenlaces fatales.

[0,28; 0,94]) y la quetiapina (DME: 0,48 [0,19; 0,76]); y un tamaño pequeño a favor de la paliperidona frente a la ziprasidona (DME: -0,37 IC 95% [-0,61; -0,13]) (26).

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

En cuanto a la evaluación del riesgo de la prolongación del QTc se incluyó un estudio de cohorte retrospectiva en el que se evaluaron los registros electrocardiográficos de 1.017 pacientes hospitalizados en cuatro centros en Japón, entre 1998 y 2007 (35). En el estudio se encontró un prevalencia del QTc prolongado del 3,4% para hombres y del 1,0% para mujeres y se reportó una asociación significativa con dosis equivalentes superiores a 1.000 mg (RR: 1,97 IC 95% [1,48; 2,59]) y 1.500 mg diarios de clorpromazina (RR: 2,76 IC 95% [1,80; 4,18]); no se encontró asociación con haloperidol, levomepromazina, risperidona, zotepina, olanzapina ni quetiapina (35).

2.1.4.8.3. Efectos adversos hematológicos

- Agranulocitosis

No se encontraron reportes para este desenlace en las comparaciones contra placebo. Para las comparaciones entre AP solo fue reportado en dos comparaciones en la guía de NICE 82 (14): entre haloperidol y clozapina dos estudios (84, 85), en 500 sujetos con una proporción de agranulocitosis en el grupo que recibió clozapina del 1,6% y de cero en el grupo de haloperidol (RR: 0,20 IC 95% [0,02; 1,66]) y entre clozapina y olanzapina, cuyo resultado tampoco fue concluyente (RR: 2,93 IC 95% [0,12; 69;74]), pero sí se evidenció un riesgo significativo en la disminución de recuento de leucocitos para esta comparación (RR: 5,68 IC 95% [2,48; 13,0]) en el metaanálisis de Asenjo Lobos 2010 (16). La calidad de la evidencia fue baja por la imprecisión de los resultados o por el riesgo de sesgos; se sospecha un alto riesgo de sesgo de publicación. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

En el reporte de Alvir y colaboradores de 1993 (86) (incluido en la selección de estudios de la pregunta 1) –en el cual se presentaban los resultados de la incidencia de agranulocitosis inducida por clozapina en Estados Unidos en una cohorte retrospectiva de 11.555 sujetos, la mayoría con diagnóstico de esquizofrenia (95%)– se encontró que la incidencia acumulada a un año fue 0,8% IC 95% (0,61%; 0,99%) y de 0,91% IC 95% (0,62%; 1,2%) a 1,5 años, y el efecto que se presentó en 73 casos, 63 sujetos (86,3%), lo desarrollaron en los tres primeros meses de tratamiento. En el 32% de los casos no se detectó un descenso por debajo de las 3.500 células/mm^3 ocho días antes del evento.

2.1.4.8.4. Efectos adversos metabólicos

- Aumento de peso en comparaciones contra placebo

Para la comparación con placebo no se encontraron reportes para clozapina, levomepromazina y sulpiride. En la tabla 22 se presenta el resumen de los resultados en el cambio de peso corporal o ganancia de peso para los otros AP en las comparaciones contra placebo de los metaanálisis incluidos (26-28).

Para la evaluación del tamaño del efecto de las medidas continuas se considera que es pequeño si es de 0,2 a 0,3, mediano si está alrededor de 0,5 y grande si es igual o mayor a 0,8 (83).

Se encontraron cambios de peso clínicamente significativos para clozapina y olanzapina, paliperidona, quetiapina y risperidona (26).

La calidad de la evidencia fue moderada para cinco comparaciones; las demás fueron bajas o muy bajas. Los estudios incluidos tuvieron riesgos no claros de sesgo en la aleatorización y el enmascaramiento o por seguimiento incompleto; en algunos casos los resultados fueron poco precisos. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2

- Aumento de peso en comparaciones entre los AP

En la tabla 23 se presentan los resultados para 54 comparaciones entre AP (23 de ellas indirectas) para cambio y aumento significativo de peso de los diferentes metaanálisis incluidos (14-16,18,20-24,26,29). No se encontró evidencia para este desenlace de comparaciones con levomepromazina, sulpiride y trifluoperazina.

El cambio de peso fue reportado en diferencia de medias estandarizadas, donde los valores positivos indican ganancia de peso. En comparación con el haloperidol, la clozapina, la olanzapina y la zotepina tuvieron una ganancia clínicamente significativa (tamaños del efecto moderados a grandes), y con un tamaño del efecto pequeño la quetiapina y de forma indirecta la paliperidona (26). La clorpromazina fue mejor que la zotepina e indirectamente peor que la ziprasidona en este desenlace (26). En las comparaciones entre AP atípicos, la olanzapina fue el antipsicótico con el que mayores cambios de peso se observaron; se halló ganancia de peso estadísticamente significativa con risperidona, clozapina, quetiapina y paliperidona (en comparaciones indirectas). La amisulprida, el aripiprazol, la asenapina y la ziprasidona fueron los medicamentos favorecidos en las comparaciones (26).

En el reporte de aumento de peso significativo se encontró variabilidad en el punto de corte y en la duración del seguimiento. Pocas comparaciones cuentan con el reporte del desenlace en estos términos, que son de mayor utilidad para el clínico. La olanzapina tuvo riesgos significativos de aumento de peso en comparación con la amisulprida (20), aripiprazol (19), paliperidona (14), quetiapina (22), risperidona y ziprasidona (21). Esta última también fue mejor que la quetiapina (22) y la risperidona (23).

La obesidad fue reportada solo para la comparación entre haloperidol y olanzapina, con un mayor riesgo para esta última y con un gran tamaño del efecto (15,18).

La calidad global de la evidencia fue alta para cuatro comparaciones, moderada para trece y baja o muy baja para las demás. Las principales razones para la disminución de la calidad estuvieron relacionadas con sospecha de sesgo de publicación, imprecisión de los resultados para algunas comparaciones y riesgo de sesgos. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 20. Resumen de la evidencia de cambio o ganancia de peso en las comparaciones entre AP y placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Amisulprida	Mota 2000 (28)	1	242	Incremento del 5% o más del peso corporal a las 12 semanas	RR: 1,04 (0,47; 2;34)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol	Leucht 2013 (26)[a]	6	1.314	Cambio en el peso corporal en 4 a 6 semanas	DME: 0,21 (0,08; 0,35)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina	Leucht 2013 (26)[a]	4	942	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,17 (-0,02; 0,37)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina	Leucht 2013 (26)[a]	11	389	Cambio en el peso corporal en 4 a 13 semanas	DME: 0,69 (0,38; 1,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,65 (0,31; 0,99)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol	Leucht 2013 (26)[a]	12	2.459	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	DME: 0,09 (-0,02; 0,2)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina	Leucht 2013 (26)[a]	14	2.182	Cambio en el peso corporal en 4 a 16 semanas	DME: 0,68 (0,59; 0,78)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona	Leucht 2013 (26)[a]	8	1.931	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,34 (0,21; 0,47)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina	Leucht 2013 (26)[a]	7	1.354	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,49 (0,29; 0,69)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona	Leucht 2013 (26)[a]	12	2.108	Cambio en el peso corporal en 4 a 8 semanas	DME: 0,48 (0,38; 0,58)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Trifluoperazina	Marques 2004 (27)	1	27	Aumento de 10 libras en 10 semanas	RR: 1,24 (0,34; 4,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Ziprasidona	Leucht 2013 (26)[a]	4	655	Cambio en el peso corporal en 4,5 semanas en promedio	DME: 0,11 (-0,05; 0,28)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Zotepina	Leucht 2013 (26)[a]	2	215	Cambio en el peso corporal en 8 a 26 semanas	DME: 0,69 (0,38; 1,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrilla indican significancia estadística.

[a]: Resultados de las comparaciones reportadas en el apéndice 8 del artículo.

Tabla 21. Resumen de la evidencia de cambio o ganancia de peso en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación - comparaciones directas						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2008 (24)	8	48	Aumento del peso corporal en 12 semanas	RR 0,11 (0,01; 1;89)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera y segunda generación - comparaciones directas						
Haloperidol Amisulprida	Leucht 2013 (26) [a]	6	663	Cambio en el peso corporal en 4 a 16 semanas	DME: -0,33 (-0,66; 0,01)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	4	1.806	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	DME: -0,03 (-0,21; 0,21)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	326	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,07 (-0,3; 0,16)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	7	364	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,70 (-1,22; -0,19)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	11	3.202	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,72 (-0,96; -0,48)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
	Abou-Setta 2012 (15) Hartling (18)	2	274	Obesidad o sobrepeso	**RR: 0,35 (0,21; 0;58)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	792	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,35 (-0,51; -0,19)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	16	1.795	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,15 (-0,44; -0,14)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	3	762	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	DME: -0,08 (-0,28; 0,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	4	260	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,62 (-0,91; -0,34)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	5	306	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	DME: 0,08 (-0,48; 0,64)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	196	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,10 (-0,38; 0,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	1	105	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,20 (-0,58; -0,18)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones indirectas						
Haloperidol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**DME: -0,29 (-0,42; -0,16)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	DME: 0,09 (-0,02; 0,4)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	DME: -0,17 (-0,41; 0,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Risperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	DME: -0,13 (-0,35; 0,09)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**DME: -0,45 (-0,69; -0,22)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de segunda generación - comparaciones directas						
Amisulprida Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	622	Cambio en el peso corporal 8 a 24 semanas	**DME: -0,52 (-0,85; -0,89)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2010 (20)	1	377	Aumento de 7% del peso corporal o más en 24 semanas	**RR: 0,59 (0,42; 0,83)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	4	544	Cambio en el peso corporal 6 a 24 semanas	**DME: -0,31 (-0,48; -0,13)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Komossa 2010 (20)	1	310	Aumento de 7% del peso corporal o más en 26 semanas	RR: 0,58 (0,34; 1,00)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Ziprasidona	Komossa 2010 (20)	1	123	Aumento de 7% del peso corporal o más en 12 semanas	RR: 2,10 (0,77; 5,67)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	1.491	Cambio en el peso corporal en 4 a 12 semanas	**DME: -0,63 (-0,92; -0,34)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Khanna 2013 (19)	3	1.095	Aumento de 7% del peso corporal o más en 26 a 52 semanas	**RR: 0,39 (0,28; 0,54)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	1	41	Cambio en el peso corporal en 8 semanas	DME: -0,56 (-1,18; 0,07)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	2	413	Cambio en el peso corporal en 4 semanas	DME: -0,13 (-0,33; 0,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
	Khanna 2013 (19)		427	Aumento de 7% del peso corporal o más en 26 a 52 semanas	RR: 0,83 (0,45; 1,54)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	247	Cambio en el peso corporal en 4 semanas	DME: 0,00 (-0,25; 0,25)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Asenapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	3	1.647	Cambio en el peso corporal en 6 a 14 semanas	**DME: -0,43 (-0,56; -0,3)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Asenapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	1	114	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,22 (-0,63; 0,19)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	2	104	Cambio en el peso corporal en 6 a 12 semanas	DME: -0,09 (-0,5; 0,31)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	2	135	Aumento de peso en 8 a12 semanas	RR: 1,89 (0,90; 3,96)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	60	Aumento de peso en 8 a 14 semanas	RR: 2,28 (0,80; 6,46)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Olanzapina Paliperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	1.078	Cambio de peso corporal en 6 semanas	**DME: 0,25 (0,12; 0,39)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
	NICE 82 (14)	3	723	Aumento del 7% del peso corporal en 6 semanas	**RR: 2,30 (1,58; 3,35)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Olanzapina Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	6	1.042	Cambio de peso corporal en 4 a 12 semanas	DME: 0,24 (-0,28: 0,76)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2010 (21)	8	1.347	Aumento significativo de peso corporal en 6 a 52 semanas	**RR: 1,47 (1,09; 1,98)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Olanzapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	10	1.786	Cambio de peso corporal en 6 a 12 semanas	**DME: 0,43 (0,26; 0,66)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Komossa 2010 (21)	11	2.540	Aumento mayor o igual al 7% del peso corporal en 8 a 52 semanas	**RR: 1,81 (1,39; 2,35)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Olanzapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	5	1.322	Cambio de peso corporal en 4 a 14 semanas	**DME: 0,82 (0,31: 1,33)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Komossa 2010 (21)	3	1.160	Aumento mayor o igual al 7% del peso corporal en 24 a 78 semanas	**RR: 4,59 (3,05; 6,90)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona Quetiapina	Nussbaum 2008 (29)	1	317	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DM: -0,70 (-16,31; 14,91)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	6	1.622	Cambio en el peso corporal en 8 a 14 semanas	DME: -0,02 (-0,23; 0,2)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2010 (22)	7	1.942	Aumento mayor o igual al 7% del peso corporal en 12 a 52 semanas	RR: 0,97 (0,82; 1,14)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Ziprasidona	Komossa 2010 (22)	2	754	Aumento mayor o igual al 7% del peso corporal en 52 semanas	**RR: 2,02 (1,35; 3,63)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	7	516	Cambio en el peso corporal en 4 a 14 semanas	DME: 0,20 (-0,03; 0,43)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Komossa 2009 (23)	3	1.064	Aumento mayor o igual al 7% del peso corporal en 8 a 78 semanas	**RR: 2,03 (1,35; 3,06)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Entre AP de segunda generación - comparaciones indirectas						
Amisulprida Aripiprazol	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,03 (-0,15; 0,21)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,03 (-0,24; 0,17)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,45 (-0,82; -0,09)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,18 (-0,36; 0,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,23 (-0,41; -0,07)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,06 (-0,25; 0,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,49 (-0,83; -0,13)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,21 (-0,37; -0,06)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,42 (-0,79; -0,06)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,15 (-0,34; -0,04)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: -0,20 (-0,38; -0,03)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,13 (-0,06; 0,32)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: 0,27 (-0,08; 0,63)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Risperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	DME: -0,04 (-0,17; 0,09)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	Cambio en el peso corporal en 6 semanas	**DME: 0,28 (0,13; 0,43)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Valores negativos en DME o DM indican respuesta a favor del medicamento (mejor se indica por reducción de valor).

Resultados en negrilla son estadísticamente significativos.

[a]: *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

- Aumento de prolactina

El aumento de la prolactina fue significativo para las siguientes comparaciones frente a placebo: risperidona (DME: 1,06 IC 95% [0,68; 1,48]), haloperidol (DME: 0,67 IC 95% [0,52; 0,83]), olanzapina (DME: 0,29 IC 95% [0,16; 0,42]) y ziprasidona (DME: 0,34 IC 95% [0,09; 0,58]) y con el aripiprazol se evidenció una disminución (DME: -0,24 IC 95% [-0,37; -0,11]) (26). No se encontraron resultados para amisulprida, clorpromazina, clozapina, levomepromazina, sulpiride, trifluoperazina y zotepina en comparación con placebo.

En las comparaciones entre AP de primera y segunda generación, el haloperidol tuvo un aumento significativo de la prolactina al compararlo con aripiprazol (DME: 0,85 IC 95% [0,53; 1,18]), asenapina (DME: 0,34 IC 95% [0,1; 0,57]), olanzapina (DME: 0,56 IC 95% [0,38; 0,74]) (26), quetiapina (DME: 0,52 IC 95% [0,36; 0,69]) y ziprasidona (DME: 0,39 IC 95% (0,23; 0,56]). De forma indirecta, al comparar el haloperidol con la paliperidona, este último tuvo un aumento significativo de la hormona (DME: -0,60 IC 95 (-0,85; -0,35]) (26).

En las comparaciones de AP de segunda generación se encontraron los siguientes resultados significativos para el cambio en los niveles de prolactina: el aripiprazol produjo menor cambio que la risperidona (DME: -1,76 IC 95% [-2,72; -0,8]), así como la olanzapina menos que la paliperidona (DME: -1,23 IC 95% [-1,54; -0,91]) y la risperidona (DME: -1,44 IC 95% [-1,87; -1,02]); la quetiapina fue mejor que la risperidona (DME: -1,33 IC 95% [-1,66; -1]) y peor que la ziprasidona (DM: -4,77 IC 95%[-8,16; -1,37]); y la risperidona produjo un aumento significativo de la prolactina al compararla con la ziprasidona (DME: 0,82 IC 95% [0,66; 0,97]) (26).

En la comparación de paliperidona frente a quetiapina, la diferencia de medias para el aumento de prolactina en hombres fue de 23,30 ng/ml IC 95% (22,83; 23,77) y para mujeres de 86,40 ng/ml IC 95% (83,61; 89,19) (29).

En las comparaciones indirectas, la asenapina fue mejor que la paliperidona (DME: -1,18 IC 95% [-1,49; -0,86]), así como el aripiprazol mejor que la paliperidona (DME: -1,51 IC 95% [-1,83; -1,19]), y esta última peor que la ziprasidona (DME: 1,05 IC 95% [0,73; 1,36]) (26).

El riesgo de presentar hiperprolactinemia fue menor con el aripiprazol frente a la olanzapina (RR: 0,27 IC 95% [0,12; 0,6]) y a la risperidona (RR: 0,04 IC 95% [0,02; 0,08]) (19).

No se encontró evidencia para amisulprida en comparación directa con otros AP. En general, la calidad de la evidencia para este desenlace fue moderada a muy baja; en muchos estudios no fue clara la aleatorización o el enmascaramiento, o hubo seguimiento incompleto y los resultados fueron poco

precisos. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

- Diabetes

No se encontraron reportes de este desenlace para los distintos AP en comparaciones frente a placebo. En los resultados de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos solo se encontraron reportes para tres comparaciones: haloperidol frente a olanzapina (15, 18), amisulprida frente a olanzapina (20) y clozapina frente a olanzapina (16). Ninguno de los riesgos relativos fue concluyente; la duración de los estudios incluidos estuvo entre seis y 104 semanas; los tamaños de muestra iban desde 66 hasta 980 individuos; y la calidad de la evidencia fue calificada como baja o muy baja (ver perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2).

Para este desenlace se incluyó un estudio de cohorte retrospectiva publicado por Nielsen y colaboradores (34) que evaluó la asociación de los AP con el desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con esquizofrenia según criterios de la *CIE-10* que usaron por primera vez AP.

En el estudio incluyeron 7.139 sujetos, 60% hombres, ningún sujeto tenía diabetes al ingreso en la cohorte. El promedio de edad de la primera prescripción fue 29,7 años y el tiempo total de observación fue de 47.297 pacientes/año, con un promedio de tiempo de observación de 6,6 años (DE 2,4). Desarrollaron diabetes 307 individuos, con una tasa de incidencia anual del 0,65% paciente/año. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 41,7 años (40,4 a 43,1) y el tiempo mediano al inicio de esta después de la primera prescripción fue de 3,9 años (percentil 25 2,3 años y percentil 75 6,0 años) (34).

El efecto de las variables presentes durante el tratamiento inicial[14] fue determinado mediante un modelo de regresión de COX ajustado por tiempo de observación; se halló que el riesgo de desarrollar diabetes al recibir un tratamiento inicial con olanzapina fue significativo (HR: 1,41 IC 95% [1,09; 1,83]); que a mayor edad en el momento de la prescripción del antipsicótico era mayor el riesgo (HR: 1,02 IC95% [1,02; 1,03]) (variable continua); y que si se recibía medicación antihipertensiva (HR: 1,87 [1,13; 3,09]) o hipolipemiante (HR: 4,67 IC95% (2,19; 10,00), aumentaba el riesgo de desarrollar el desenlace. Adicionalmente, se reportó que quienes suspendieron la olanzapina no tuvieron un incremento del riesgo en comparación con pacientes que no la recibieron en ningún momento en el período de estudio (34).

[14] Los autores definieron como tratamiento inicial el hecho de recibir por lo menos 180 dosis diarias definidas (DDD) del mismo antipsicótico dentro de los primeros 365 días después de la primera prescripción de antipsicóticos, el cual fue precedido por el diagnóstico de esquizofrenia (no se incluyeron los días de hospitalización en la cuenta porque no había disponibilidad de esta en la información durante la hospitalización).

Las variables asociadas con la incidencia de diabetes dentro de los tres meses de su desarrollo fueron el uso de aripiprazol (OR ajustado: 0,53 IC 95% [0,34; 0,82]), no recibir AP (OR ajustado 0,60 IC 95% [0,43; 0.84]) y la edad de primera prescripción de AP (OR ajustado 1,01 IC 95% [1,01; 1.02]) (variable continua): olanzapina (OR ajustado 1,57 IC 95% [1,17; 2,11]), FGA baja potencia (OR ajustado 1,45 IC 95% [1,08; 1,96]) y clozapina (OR ajustado 2,31 IC95% [1,55; 3,44]). Ningún tratamiento se asoció con el incremento de la diabetes durante el período entero de seguimiento (34).

Dadas las particularidades de este estudio, no se le realizó GRADE; sin embargo, a pesar de la buena calidad del reporte, el GDG considera que la calidad de la evidencia es baja por ser un estudio observacional de tipo retrospectivo en el cual no se puede descartar completamente el riesgo de sesgo, mas su aporte es relevante.

- Síndrome metabólico

No se encontraron reportes de este desenlace para los distintos AP en comparación con placebo. Para las comparaciones entre AP sólo fue reportado el desenlace en una revisión sistemática de ensayos clínicos (15,18) para las comparaciones de haloperidol con: clozapina y olanzapina. Los resultados fueron significativos a favor del haloperidol en la primera comparación (RR: 0,27 IC 95% [0,1; 0,75]) (calidad moderada), pero no en la segunda (RR: 0,38 IC 95% [0,06; 2,51] (calidad baja) (15, 18). En los estudios no fue claro el método de enmascaramiento y de cegamiento.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

2.1.4.8.5. Efectos adversos neurológicos

- Convulsiones

Este desenlace fue reportado para la comparación de trifluoperazina con placebo, pero su resultado no fue concluyente (RR: 0,50 IC 95% [0,1; 2.5]) (27); no se encontraron reportes para los demás AP en comparación con placebo.

Para las comparaciones entre AP solo en seis de ellas se reportó el riesgo de convulsiones: en las de amisulprida frente a olanzapina y a risperidona (20) los hallazgos no fueron concluyentes, así como en las de olanzapina frente a quetiapina y a risperidona (21). Por el contrario, la clozapina sí tuvo un mayor riesgo de convulsiones frente a olanzapina (RR: 6,50 IC 95% [1,73; 24,47]) y frente a risperidona (RR: 4,47 IC 95% [1,43; 14,01]) (16).

La calidad de la evidencia fue calificada como baja debido al riesgo de sesgo por información no clara de la asignación, el enmascaramiento o el cegamiento, seguimientos incompletos o reporte selectivo de efectos adversos o sospecha de sesgo de publicación. Adicionalmente, los resultados eran poco precisos. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

- Disquinesia y disquinesia tardía[15]

La disquinesia fue reportada para las comparaciones con placebo de: amisulprida a las 12 semanas (RR: 1,57 IC 95% (0,17; 14,82) (28) y paliperidona en estudios de 2 a 6 semanas (RR 3,00 IC 95% (0,13; 69,07) (29), cuyos resultados no son concluyentes.

En el estudio europeo de desenlaces en salud de pacientes ambulatorios con esquizofrenia (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes [SOHO]), publicado por Novick y colaboradores (36), con un seguimiento a tres años de 2.922 pacientes, se evaluó la posibilidad de desarrollar disquinesia tardía de la amisulprida, clozapina, quetiapina y risperidona en comparación con olanzapina[16]. Los resultados fueron significativos para la comparación con risperidona (OR: 2,47 IC 95% [1,56; 3.94][17]), pero para las demás comparaciones no fueron concluyentes (36).

En otra cohorte incluida en la revisión de AHRQ (15, 18) se informó que el riesgo de disquinesia tardía a 22 años de seguimiento era mayor con haloperidol al compararlo con clozapina (RR: 34,50 IC 95% [2,07; 573,5]).

En el mismo reporte se presentaron los resultados del seguimiento a nueve años de un ECA que comparaba clorpromazina con clozapina en 164 sujetos, pero los investigadores no lograron determinar la presencia de un mayor riesgo de desarrollar disquinesia tardía con la intervención (RR: 1,84 IC 95% [0,87; 3,89]) (15, 18).

En las otras seis comparaciones que tuvieron reporte de disquinesia de ECA para fase aguda no se encontraron resultados concluyentes para clozapina frente a risperidona, haloperidol frente a amisulprida, haloperidol frente a risperidona, haloperidol frente a olanzapina y levomepromazina frente a risperidona. Solamente se encontró un menor puntaje en la escala AIMS (Abnormal Involuntary

[15] Los resultados presentados en los metaanálisis incluidos no reportaban el tipo de disquinesia, por lo que se tomaron todas las comparaciones con este reporte. En el caso de especificarse el tipo, se evaluaron solo los de disquinesia tardía.
[16] También compararon con antipsicóticos típicos orales y antipsicóticos de depósito, pero estos resultados no fueron considerados porque no representan comparaciones cabeza a cabeza
[17] En el GRADE por la dirección de la comparación se calculó el inverso.

Movement Scale) para la levomepromazina frente a la clorpromazina (DM: -3,9 IC 95% [-6,03; 1,07]) (31).

La calidad global de la evidencia fue baja o muy baja por los altos riesgos de sesgo del estudio observacional (de selección, por abandono y de detección), por los riesgos de los ensayos clínicos (información sin claridad en la asignación y en el enmascaramiento, reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios o seguimientos incompletos) y por imprecisión de los estimativos. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

- SEP agudos

Este desenlace implica varias modalidades del efecto adverso: distonía aguda, acatisia, parkinsonismo o SEP agudos (si no estaban los otros discriminados). Sin embargo, la variabilidad en el reporte de estos efectos entre las distintas comparaciones conllevó la búsqueda de un desenlace común que representara a este grupo de desenlaces, por lo que se seleccionó el uso de antiparkinsonianos (o anticolinérgicos) como una medida indirecta de los SEP agudos entre los desenlaces críticos principales. En las comparaciones directas en las cuales fue reportado el riesgo de uno o más de estos efectos, sus resultados fueron considerados en la graduación de la calidad de la evidencia (ver perfiles de GRADE anexo 2). No se consideraron los resultados presentados en forma de datos continuos que provenían de escalas de medición para estos efectos adversos.

En la tabla 24 se presenta el resumen de la evidencia del uso de antiparkinsonianos por el uso de AP comparados con placebo. Se encontraron riesgos significativos para el haloperidol, la paliperidona, la risperidona y la ziprasidona al compararlos con placebo (26).

Para la comparación de sulpiride con placebo y de trifluoperazina con placebo se encontró el reporte de SEP agudos, pero no de uso de antiparkinsonianos. Con el sulpiride los resultados no fueron concluyentes y con la trifluoperazina el riesgo fue significativo (RR: 2,27 IC 95% [1,19; 4,33]) (27,32); no se encontró reporte para levomepromazina. Para los demás medicamentos evaluados, los resultados no fueron concluyentes (25, 26).

La calidad global de la evidencia fue de moderada a muy baja; la mayoría de los estudios tienen riesgo de sesgo por información no clara de la asignación, el enmascaramiento y el cegamiento, o seguimientos incompletos y reporte selectivo de efectos adversos.

En cuanto a los resultados de uso de antiparkinsonianos para las comparaciones entre AP, se observa que el haloperidol tuvo más riesgo que todos los AP atípicos de uso de estos medicamentos, lo que

indica de forma indirecta un riesgo significativo de desarrollar SEP agudos, excepto para la comparación del haloperidol con zotepina, cuyo resultado no fue concluyente (26). Los sujetos que recibieron clorpromazina también tuvieron un riesgo significativamente mayor que los que recibieron clozapina de usar antiparkinsonianos, pero no se detectaron diferencias al comparar la clorpromazina con quetiapina y con zotepina (26).

En las comparaciones entre AP de segunda generación se encontró que el aripiprazol y la clozapina tuvieron menor riesgo que la risperidona (16, 26), la asenapina menos que la olanzapina (26), la clozapina menos que la zotepina (26), la olanzapina y la quetiapina menos que la ziprasidona (22,26) y la risperidona más que la ziprasidona (26). Las otras doce comparaciones directas entre AP de segunda generación no fueron concluyentes (16, 20,26).

En las comparaciones indirectas, el haloperidol tuvo más riesgo que la paliperidona, la olanzapina menos que la clorpromazina, y la clozapina menos que amisulprida, aripiprazol, asenapina y paliperidona. Las otras no fueron concluyentes (26).

El resumen de los resultados de las comparaciones entre AP se presenta en la tabla 25.

No se encontraron reportes del uso de antiparkinsonianos para las siguientes comparaciones: levomepromazina frente a haloperidol y a clorpromazina, y aripiprazol y clozapina frente a ziprasidona.

En cuanto a la calidad de la evidencia, fue alta para dos comparaciones, moderada para once, baja y muy baja para las 39 restantes de las 52 comparaciones evaluadas. La calidad de los resultados se afectó en una gran proporción por la falta de precisión de los estimativos; se detectó un alto riesgo de sesgo por: seguimientos incompletos e información no clara de la asignación y el enmascaramiento.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 22. Resumen de la evidencia del uso de antiparkinsonianos por el uso de AP en las comparaciones contra placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Amisulprida	Leucht 2009 (25)	3	487	6 a 26 semanas	RR: 0,87 (0,24; 3,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	6	1.314	4 a 6 semanas	OR: 1,02 (0,7; 1,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	942	6 semanas	OR: 1,17 (0,59; 2,33)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina	Leucht 2013 (26) [a]	11	389	4 a 13 semanas	OR: 2,82 (0,63; 12,55)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	22	4 semanas	OR: 2,82 (0,63; 12,55)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Haloperidol	Leucht 2013 (26) [a]	21	2.459	4 a 12 semanas	**OR: 4,03 (3,09; 5,26)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	14	2.118	4 a 6 semanas	OR: 1,15 (0,67; 1,97)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Paliperidona	Leucht 2013 (26) [a]	8	1.931	6 semanas	**OR: 1,69 (1,06; 2,69)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina	Leucht 2009 (26) [a]	7	1.354	6 semanas	OR: 0,92 (0,51; 1,66)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	12	2.018	4 a 8 semanas	**OR: 2,02 (1,32; 3,1)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	4	655	4,5 semanas	**OR: 1,72 (1,05; 2,84)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	2	215	8 a 26 semanas	OR: 1,36 (0,29; 6,4)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrilla indican significancia estadística.

[a]: Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportadas en el apéndice 8.

Tabla 23. Resumen de la evidencia de efectos extrapiramidales (uso de antiparkinsonianos) en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación - comparaciones directas						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	1	25	8 semanas	OR: 1,92 (0,92; 4,05)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones directas						
Haloperidol Amisulprida	Leucht 2013 (26) [a]	6	663	4 a 16 semanas	**OR: 3,21 (1,87; 5,49)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	4	1.806	4 a 12 semanas	**OR: 2,96 (1,63; 5,36)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	326	6 semanas	**OR: 3,45 (2,08; 5,72)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	7	364	4 a 12 semanas	**OR: 14,07 (1,67; 118,73)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	11	3.202	4 a 12 semanas	**OR: 4,79 (3,08; 7,45)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	792	4 a 12 semanas	**OR: 5,08 (3,02; 8,55)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	16	1.795	4 a 12 semanas	**OR: 2,08 (1,54; 2,82)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	3	762	4 a 12 semanas	**OR: 5,25 (3,71; 7,43)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	4	260	4 a 12 semanas	OR: 1,90 (0,85; 4,92)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	5	371	4 a 12 semanas	**OR: 7,64 (1,79; 32,68)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Clorpromazina Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	201	6 semanas	OR: 1,61 (0,68; 3,70)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	1	112	4 a 12 semanas	OR: 0,72 (0,35; 1,50)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación – comparaciones indirectas						
Haloperidol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 2,63 (1,66; 4,16)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Olanzapina Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,42 (0,20; 0,77)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,53 (0,67; 3,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Risperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,29 (0,62; 2,37)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Ziprasidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,71 (0,77; 3,31)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de segunda generación – comparaciones directas						
Amisulprida Olanzapina	Komossa 2010 (20)	1	377	24 semanas	RR: 1,52 (0,85; 2,71)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	4	544	6 a 24 semanas	OR: 1;04 (0,42; 2,58)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Ziprasidona	Komossa 2010 (20)	1	123	12 semanas	RR: 0,59 (0,33; 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	5	1.491	4 a 12 semanas	OR: 1,18 (0,18; 8,02)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	1	42	8 semanas	OR: 1,42 (0,21; 9,52)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	413	4 a 12 semanas	**OR: 0,42 (0,19; 0,93)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	3	1.647	6 a 14 semanas	**OR: 4,46 (1,6; 12,46)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Asenapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	1	114	6 semanas	OR: 0,34 (0,18; 1,03)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	2	104	6 a 12 semanas	OR: 0,17 (0,01; 3,96)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	1	27	6 semanas	No calculable	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Risperidona	Asenjo Lobos 2010 (16)	6	223	4 a 14 semanas	**RR: 0,39 (0,22; 0,68)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clozapina Zotepina	Leucht 2013 [a](26)	2	109	6 a 12 semanas	**RR: 0,03 (0,01; 0,61)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Paliperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	1.078	6 semanas	OR: 0,62 (0,28; 1,39)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	6	1.042	4 a 12 semanas	OR: 1,69 (0,34; 8,34)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	10	1.786	6 a 12 semanas	OR: 0,70 (0,36; 1,36)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	5	1.322	4 a 14 semanas	**OR: 0,47 (0,28; 0,79)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Quetiapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	6	1.622	8 a 14 semanas	OR: 0,55 (0,17; 1,75)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Ziprasidona	Komossa 2010 (22)	1	522	78 semanas	**RR: 0,43 (0,2; 0,93)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	7	516	4 a 14 semanas	**OR: 1,76 (1,05; 2,95)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Entre AP de segunda generación - comparaciones indirectas						
Amisulprida Aripiprazol	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,71 (0,38; 1,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,89 (0,43; 2,12)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 5,00 (2,17; 14,28)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,81 (0,43; 1,69)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,47 (0,81; 2,85)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,68 (0,34; 1,56)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 3,84 (1,69; 11,11)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,62 (0,35; 1,21)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 5,00 (2,38; 16,66)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,20 (0,54; 2,34)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,49 (0,79; 3,22)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,07 (0,49; 2,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,17 (0,06; 0,39)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Risperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,82 (0,52; 1,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,17 (0,64; 1,98)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Resultados en negrilla son estadísticamente significativos.

[a]: *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

- Somnolencia o sedación

En la tabla 26 se presentan los resultados de las comparaciones de los AP frente a placebo para este desenlace. Los hallazgos indican que la clorpromazina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, trifluoperazina, ziprasidona y clozapina tuvieron riesgos mayores de presentar sedación o somnolencia que el placebo en estudios de cuatro hasta 26 semanas de seguimiento (26). Los resultados no fueron concluyentes para los otros AP (26), y no se encontró evidencia para sulpiride. La calidad de la evidencia fue moderada para cuatro comparaciones y baja o muy baja para las demás. Se encontraron en general altos riesgos de sesgo por falta de claridad en la aleatorización, ausencia de enmascaramiento o seguimiento incompleto y reporte selectivo de efectos adversos en algunos estudios. Varios de los resultados tenían intervalos de confianza muy amplios y en algunos de los casos hubo alta sospecha de sesgo de publicación.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 24. Resumen de la evidencia somnolencia o sedación por el uso de AP en las comparaciones contra placebo

Intervención	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	6	1.314	4 a 6 semanas	OR: 1,57 (0,94; 2,63)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	942	6 semanas	OR: 1,78 (0,88; 3,61)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina	Leucht 2013 (26) [a]	11	389	4 a 13 semanas	**OR: 8,39 (5,79; 12,14)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol	Leucht 2013 (26) [a]	21	2.459	4 a 12 semanas	**OR: 2,30 (1,24; 4,27)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	14	2.118	4 a 6 semanas	**OR: 3,38 (2,14; 5,33)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona	Leucht 2013(26) [a]	8	1.931	6 semanas	OR: 1,50 (0,9; 2,51)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina	Leucht 2009 (26) [a]	7	1.354	6 semanas	**OR: 3,05 (1,89; 4,92)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	12	2.018	4 a 8 semanas	**OR: 1,91 (1,21; 3,04)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Trifluoperazina	Marques 2004 (27)	3	119	10 a 24 semanas	**RR: 2,94 (1,42; 6,01)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	4	655	4,5 semanas	**OR: 2,49 (1,2; 5,18)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	2	215	8 a 26 semanas	OR: 9,93 (0,93; 105,98)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida	Leucht 2013 (26) [b]	0	NA	6 semanas	OR: 1,42 (0,72; 2,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina	Leucht 2013 (26) [b]	0	NA	6 semanas	**OR: 8,82 (4,72; 15,06)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Resultados en negrilla indican significancia estadística.

[a]: Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportadas en el apéndice 8.

[b]: Este es resultado de una comparación indirecta.

Respecto a las comparaciones entre AP, no se encontró evidencia para las siguientes comparaciones: aripiprazol con quetiapina; asenapina con olanzapina; clorpromazina con aripiprazol, olanzapina y ziprasidona; clozapina con ziprasidona y zotepina; levomepromazina con risperidona y clorpromazina; risperidona con zotepina; y trifluoperazina con todos los AP.

En la tabla 27 se presenta el resumen de la evidencia para este desenlace de las comparaciones entre AP. El haloperidol tuvo un menor riesgo de desarrollar somnolencia al compararlo con clorpromazina, pero en las demás comparaciones directas del haloperidol con otros AP los resultados no fueron concluyentes (26). En las comparaciones indirectas entre AP de primera generación con los de segunda tuvieron un riesgo de sedación significativamente mayor la paliperidona que el haloperidol y la clorpromazina que la olanzapina, paliperidona, risperidona y ziprasidona (26).

En las comparaciones directas entre AP de segunda generación, el aripiprazol tuvo menos riesgo que la olanzapina (19) y la ziprasidona (26) de producir sedación o somnolencia; la clozapina más que la quetiapina (16); la olanzapina más que la paliperidona (26); y la ziprasidona, risperidona y paliperidona tuvieron menos riesgo que la quetiapina de desarrollar el efecto adverso (23,26,29).

En las comparaciones indirectas, los AP que mostraron mayor riesgo de sedación fueron la clozapina al compararla con amisulprida, aripiprazol, asenapina y paliperidona; la quetiapina frente a la amisulprida; y la paliperidona frente a la ziprasidona (26).

La calidad de la evidencia para las comparaciones directas fue predominantemente baja; solo un resultado fue de alta calidad y nueve de calidad moderada. Los resultados de las comparaciones indirectas fueron de muy baja calidad. Los principales motivos de la baja calificación de la calidad fueron: sospecha de sesgo de publicación, reporte selectivo de los efectos adversos en muchos estudios, imprecisión de los resultados, información poco clara de la aleatorización y del enmascaramiento o no fue claro el cegamiento de la evaluación de los desenlaces. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 25. Resumen de la evidencia de somnolencia o sedación por el uso de AP en las comparaciones entre ellos

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación - comparaciones directas						
Haloperidol Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	1	25	8 semanas	**OR: 0,11 (0,02; 0,61)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones directas						
Haloperidol Amisulprida	Leucht 2013 (26) [a]	6	663	4 a 16 semanas	OR: 2,14 (0,76; 6,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Aripiprazol	Leucht 2013 (26) [a]	4	1.806	4 a 12 semanas	OR: 1,80 (0,82; 3,94)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Asenapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	326	6 semanas	OR: 1,23 (0,78; 1,96)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	7	364	4 a 12 semanas	OR: 0,55 (0,23; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Olanzapina	Leucht 2013 (26) [a]	11	3.202	4 a 12 semanas	OR: 1,22 (1,00; 1,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	4	792	4 a 12 semanas	OR: 0,79 (0,34; 1,85)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Risperidona	Leucht 2013 (26) [a]	16	1.795	4 a 12 semanas	OR: 1,20 (0,65; 2,21)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Ziprasidona	Leucht 2013 (26) [a]	3	762	4 a 12 semanas	OR: 0,66 (0,41; 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	4	260	4 a 12 semanas	OR: 0,44 (0,17; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Leucht 2013 (26) [a]	5	371	4 a 12 semanas	OR: 0,66 (0,38; 1,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Quetiapina	Leucht 2013 (26) [a]	1	201	6 semanas	OR: 1,18 (0,54; 2,58)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Zotepina	Leucht 2013 (26) [a]	1	112	4 a 12 semanas	OR: 0,94 (0,4; 2,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Entre AP de primera generación y segunda generación - comparaciones indirectas						
Haloperidol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 2,08 (1,19; 3,39)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Olanzapina Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,48 (0,32; 0,84)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,17 (0,09; 0,34)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,31 (0,19; 0,54)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Clorpromazina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,48 (0,29; 0,86)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Entre AP de segunda generación – comparaciones directas						
Amisulprida Olanzapina	Komossa 2010 (20)	1	377	24 semanas	OR: 0,24 (0,01; 5,21)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	4	544	6 a 24 semanas	OR: 0,72 (0,30; 1,76)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Amisulprida Ziprasidona	Komossa 2010 (20)	1	123	12 semanas	RR: 2,86 (0,60; 13,61)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Olanzapina	Khanna 2013 (19)	2	883	26 a 52 semanas	**RR: 0,37 (0,23; 0,6)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	413	4 a 12 semanas	OR: 0,78 (0,38; 1,59)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	1	256	4 semanas	**OR: 0,43 (0,23; 0,83)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Asenapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	1	114	6 semanas	OR: 1,27 (0,49; 3,34)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Olanzapina	Leucht 2013 [a](26)	2	104	6 a 12 semanas	OR: 0,62 (0,04; 4,34)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Clozapina Quetiapina	Asenjo Lobos 2010 (16)	2	135	8 a 12 semanas	**RR: 4,47 (2,11; 9,49)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Clozapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	2	60	4 a 8 semanas	OR: 1,24 (0,26; 5,79)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Paliperidona	Leucht 2013 [a](26)	3	1.078	6 semanas	**OR: 2,45 (1,46; 4,12)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Olanzapina Quetiapina	Leucht 2013 [a](26)	6	1.042	4 a 12 semanas	OR: 0,92 (0,61; 1,4)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	10	1.786	6 a 12 semanas	OR: 1,08 (0,81; 1,45)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	5	1.322	4 a 14 semanas	OR: 1,00 (0,58; 1,72)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona Quetiapina	Nussbaum 2008 (29)	1	317	6 semanas	**RR: 0,61 (0,39; 0,96)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Paliperidona Risperidona	Nussbaum 2008 (29)	1	113	36 días	RR: 3,59 (0,19; 67,81)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Quetiapina Risperidona	Leucht 2013 [a](26)	6	1.622	8 a 14 semanas	**OR: 1,43 (1,07; 1,9)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Quetiapina Ziprasidona	Komossa 2010 (22)	2	754	52 semanas	**RR: 1,36 (1,04; 1,77)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona Ziprasidona	Leucht 2013 [a](26)	7	516	4 a 14 semanas	RR: 1,15 (0,83; 1,59)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Entre AP de segunda generación - comparaciones indirectas						
Amisulprida Aripiprazol	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,70 (0,34; 1,66)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,39 (0,16; 1,17)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,14 (0,07; 0,35)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,91 (0,46; 2,08)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,34 (0,19; 0,69)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Aripiprazol Asenapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,52 (0,22; 1,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,19 (0,09; 0,45)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Aripiprazol Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 1,38 (0,65; 2,36)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Clozapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,31 (0,13; 0,94)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 2,47 (0,89; 5,49)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Quetiapina	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,74 (0,35; 1,88)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Asenapina Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	OR: 0,73 (0,34; 1,88)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clozapina Paliperidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 6,64 (2,97; 12,93)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Paliperidona Ziprasidona	Leucht 2013 (26)	0	NA	6 semanas	**OR: 0,35 (0,20; 0,64)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrilla son estadísticamente significativos.

[a]: *Los resultados considerados son los de las comparaciones directas reportados en el apéndice 8.*

2.2. Formulación de las recomendaciones

2.2.1. *Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión*

Con el propósito de formular recomendaciones para el tratamiento farmacológico de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentran en fase aguda, se consultaron bastantes estudios sobre los AP considerados por el GDG como alternativas de tratamiento, que fueron sintetizados en los metaanálisis incluidos (14-32); estos reportes fueron elaborados por diferentes grupos (Cochrane, NICE y AHRQ). En particular, para los medicamentos de primera generación (salvo el haloperidol) se encontró poca evidencia relevante para la *Guía*, y la disponible era de muy mala calidad. Para los AP de segunda generación, el volumen de publicaciones fue mucho mayor, involucró un mayor número de participantes y su calidad fue un poco mejor.

Por otro lado, de la gran cantidad de medicamentos disponibles, varios de ellos no contaban con resultados de comparaciones cabeza a cabeza. En consecuencia, se generó una dificultad para saber cuál es más efectivo para los desenlaces críticos establecidos para formular las recomendaciones, de modo que el GDG decidió considerar los resultados de las comparaciones con placebo y, cuando estuvieron disponibles, los resultados de comparaciones indirectas para la toma de decisiones.

Otra limitación de los resultados de los ECA es la ausencia de resultados o resultados no conclusivos para algunos desenlaces críticos que se presentan a largo plazo e inciden en la toma de la decisión del tratamiento en la fase aguda. Por esta razón el GDG optó por emplear resultados de estudios de seguimiento de ECA o de cohortes de buena calidad como la mejor evidencia disponible para estos desenlaces (15,18,33-36).

Con estas consideraciones, la fuente de evidencia principal fue el metaanálisis de comparaciones múltiples publicado por Leucht y colaboradores (26) en junio de 2013, cuyo propósito era proveer evidencia mediante una metodología especial que permite establecer un orden jerárquico de los AP que incluyeron en el reporte para cada uno de los desenlaces que los autores consideraron. El reporte incluía muchos de los estudios que habían sido considerados en los otros metaanálisis evaluados de las comparaciones directas. Los demás artículos incluidos y la evidencia de NICE 82 (14-25,27-32) fueron utilizados de forma complementaria para los desenlaces que no contaban con resultados de comparaciones directas en el reporte de Leucht 2013 (26) y para los demás desenlaces que no estaban analizados.

Con el objetivo de poder evaluar toda la evidencia en conjunto, se elaboraron dos matrices (una para las comparaciones con placebo y otra para las comparaciones entre AP) con los resultados de un grupo de siete desenlaces que se consideraron críticos para la formulación de las recomendaciones: mejoría de los síntomas psicóticos, abandono por cualquier razón, abandono por efectos adversos, diabetes, aumento de peso, SEP y somnolencia o sedación. Sin embargo, durante la formulación de recomendaciones se tuvieron en cuenta los resultados de los otros desenlaces importantes.

De igual forma, se seleccionaron nueve de los catorce medicamentos que contaban con evidencia suficiente para la formulación de las recomendaciones. Los medicamentos excluidos para la evaluación en las líneas de tratamiento y sus razones fueron:

- Clorpromazina: los resultados de eficacia frente a placebo no son concluyentes (tamaño del efecto pequeño con un intervalo de confianza que cruza la no diferencia). No se comercializa en Colombia en parte por el pobre balance entre beneficios y riesgos.
- Levomepromazina: no se encontraron metaanálisis con resultados frente a placebo. En Colombia su uso está limitado como coadyuvante a otros AP por períodos cortos. Además, los riesgos sobrepasan en gran medida los beneficios esperados. Para las comparaciones encontradas (haloperidol, clorpromazina y risperidona), los estudios fueron pocos; la evidencia de baja calidad y los resultados para los diferentes desenlaces no son concluyentes.
- Trifluoperazina: no hay resultado de eficacia frente a placebo; el metaanálisis revisado (27) no presenta comparaciones cabeza a cabeza, sino agrupación de los comparadores; la calidad de la evidencia es baja y sus resultados no son concluyentes.
- Sulpiride: no hay información de eficacia frente a placebo; los resultados para abandono por cualquier causa de esta comparación no son concluyentes; no hay evidencia disponible de las comparaciones cabeza a cabeza (los resultados del estudio lo comparan con AP típicos en general); la calidad de esta evidencia es baja y los resultados no son concluyentes, salvo para disquinesia (mayor riesgo con AP típicos).
- Zotepina: no está en el mercado en Colombia (se usa en Europa); los resultados de eficacia frente a placebo no son concluyentes (tamaño del efecto pequeño no significativo); tampoco son concluyentes los resultados para los efectos adversos. En las comparaciones cabeza a cabeza (con haloperidol, clorpromazina, risperidona y clozapina), se encontró que la zotepina produce mayor aumento de peso comparado con el haloperidol, más síntomas extrapiramidales y aumento de prolactina que la Clozapina, fue más eficaz que la clorpromazina y frente a risperidona los resultados no fueron concluyentes

En general, los resultados fueron evaluados con precaución por los siguientes motivos: un número considerable de resultados concluyentes provenía de comparaciones indirectas que implican baja

calidad de la evidencia; la mayoría de la evidencia proviene de estudios que tienen riesgo de sesgo y alta sospecha de sesgo de publicación; y los tamaños de los efectos en las comparaciones entre los medicamentos son pequeños. Sin embargo, para establecer la fuerza de las recomendaciones se tuvo en cuenta no solo la evidencia, que en su gran mayoría era de baja calidad, sino también la valoración de elementos adicionales (balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, consideraciones sobre la utilización de recursos) de acuerdo con las especificaciones del sistema GRADE.

A partir de los resultados de las matrices –tabla 28 y tabla 29– y de los resultados de los estudios de cohorte que presentaban información relevante para estos desenlaces, se elaboró la siguiente propuesta para la formulación de las recomendaciones:

- Hay que considerar que para facilitar la implementación de la *Guía* y con el propósito de disminuir la variabilidad indeseable en la práctica clínica, se deben formular por lo menos dos líneas de tratamiento farmacológico para el manejo de la fase aguda de la enfermedad.
- Para lo anterior se consideró necesario crear una regla de decisión en la cual se estableciera una jerarquía de los desenlaces. Se optó por retomar los datos obtenidos para la validación interna de las utilidades, que se realizó para el grupo de la evaluación económica, donde se obtuvo un ordenamiento de importancia para los desenlaces negativos. La regla de decisión propuesta fue la siguiente:

    - Ordenar de mayor a menor según el resultado de eficacia (mejoría de los síntomas psicóticos) si son significativos y clínicamente relevantes según las comparaciones frente a placebo y cabeza a cabeza.
    - Ordenar de menor a mayor según el riesgo de discontinuación por cualquier causa si son significativos.
    - Ordenar de menor a mayor según el riesgo de diabetes.
    - Ordenar de menor a mayor según el riesgo de aumento de peso.
    - Ordenar de menor a mayor según el riesgo de SEP.
    - Ordenar de menor a mayor según el riesgo de sedación.
    - Para los otros efectos adversos, se harán anotaciones específicas para cada medicamento si hay resultados significativos.

- Adicionalmente, se tuvo en cuenta la disponibilidad de los fármacos en diferentes regiones del país.

Tabla 26. Matriz de tamaños del efecto de las comparaciones directas frente a placebo

Mejoría		Abandono por cualquier causa		Aumento de peso		SEP (uso de antiparkinsonianos)		Sedación	
Clo	DME: -1,65 (-2,67; -0,62) [b]	Clo	OR: 0,40 (0,22; 0,76) [b]	Hal	DME: 0,09 (-0,02; 0,2) [d]	Pal	OR: 1,69 (1,06; 2,69) [b]	Ris	OR: 1,91 (1,21; 3,04) [b]
Ola	DME: -0,59 (-0,73; -0,45) [a]	Pal	OR: 0,47 (0,36; 0,61) [a]	Zip	DME: 0,11 (-0,05; 0,28) [d]	Zip	OR: 1,72 (1,05; 2,84) [b]	Hal	OR: 2,30 (1,24; 4,27) [b]
Ris	DME: -0,58 (-0,68; -0,49) [a]	Ola	OR: 0,53 (0,4; 0,7) [a]	Ase	DME: 0,17 (-0,02; 0,37) [d]	Ris	OR: 2,02 (1,32; 3,1) [b]	Zip	OR: 2,49 (1,2; 5,18) [b]
Zip	DME: -0,58 (-0,68; -0,49) [b]	Ris	OR: 0,53 (0,43; 0,65) [a]	Ari	DME: 0,21 (0,08; 0,35) [b]	Hal	OR: 4,03 (3,09; 5,26) [a]	Que	OR: 3,05 (1,89; 4,92) [a]
Ami	DME: -0,54 (-0,81; -0,27)	Ari	OR: 0,63 (0,5; 0,8) [b]	Pal	DME: 0,34 (0,21; 0,47) [a]			Ola	OR: 3,38 (2,14; 5,33) [a]
Pal	DME: -0,49 (-0,63; -0,36) [a]	Zip	OR: 0,64 (0,44; 0,88) [b]	Ris	DME: 0,48 (0,38; 0,58) [a]			Clo	OR: 8,82 (4,72; 15,06) [c]
Hal	DME: -0,49 (-0,58; -0,41) [a]	Que	OR: 0,66 (0,51; 0,84) [a]	Que	DME: 0,49 (0,29; 0,69) [b]				
Que	DME: -0,44 (-0,63; -0,24)	Hal	OR: 0,69 (0,58; 0,82) [a]	Clo	DME: 0,65 (0,31; 0,99) [c]				
Ari	DME: -0,44 (-0,55; -0,32) [a]			Ola	DME: 0,68 (0,59; 0,78) [b]				
Resultados no concluyentes									
Ase	DME: -0,18 (-0,43; 0,07)	Ami	RR: 0,69 (0,48; 1,00)	Ami	RR: 1,04 (0,47; 2,34)	Ami	RR: 0,87 (0,24; 3,2)	Ami	OR: 1,42 (0,72; 2,51) [c]
		Ase	OR: 0,82 (0,63; 1,07)			Que	OR: 0,92 (0,51; 1,66)	Pal	OR: 1,50 (0,9; 2,51)
						Ari	OR: 1,02 (0,7; 1,47)	Ari	OR: 1,57 (0,94; 2,63)
						Ola	OR: 1,15 (0,67; 1,97)	Ase	OR: 1,78 (0,88; 3,61)
						Ase	OR: 1,17 (0,59; 2,33)		
						Clo	OR: 2,82 (0,63; 12,55)		

Fuentes: Leucht 2009 (25) y Leucht 2013 (26).

Nota: Las listas de AP están organizadas de mayor a menor tamaño de efecto a favor de la intervención para el desenlace de eficacia y de menor a mayor para los desenlaces desfavorables. Ningún antipsicótico al compararlo con placebo tuvo resultados concluyentes para abandono por efectos adversos y no se encontró evidencia para el desenlace de diabetes Valores negativos en DME, OR o RR indican respuesta a favor del medicamento (mejor se indica por reducción de valor).

Abreviaturas:

Ami: amisulprida; Ari: aripiprazol; Ase: asenapina; Clo: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Pal: paliperidona; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Zip: ziprasidona.

[a:] *Los resultados son significativos de calidad moderada y alta.*

[b:] *Los resultados son significativos de calidad baja o muy baja.*

[c:] *Comparación indirecta.*

[d:] *Resultado no significativo (importancia clínica sujeta a interpretación de los investigadores).*

Tabla 27. Matriz de resultados favorables para los distintos desenlaces de las comparaciones directas cabeza a cabeza

Comparaciones / Desenlaces	Ami	Ari	Ase	Clo	Hal	Ola	Pal	Que	Ris	Zip
	Hal, Ola, Ris, Zip	Hal, Ola, Que, Ris, Zip	Hal, Ola, Ris	Hal, Ola, Que, Ris, Zip	Ami, Ari, Ase, Clo, Ola, Que, Ris, Zip	Ami, Ari, Ase, Clo, Hal, Pal, Que, Ris, Zip	Ola, Que, Ris	Ari, Clo, Hal, Ola, Pal, Ris, Zip	Ami, Ari, Ase, Clo, Hal, Ola, Pal, Que, Zip	Ami, Ari, Clo, Hal, Ola, Que, Ris
Mejoría	0/4	0/5	0/3	+/5	0/8	0/9	+/2	0/7	0/8	0/7
Abandono	+/4	+/5	0/3	0/5	0/8	++/9	+/2	+/7	++/8	0/7
Abandono EA	+/4	+/4	ND	0/5	0/8	++/9	0/2	0/7	++/7	+/6
Diabetes	ND	ND	ND	0/1 (Ola)	ND	0/3[a]	ND	ND	ND	ND
↑ Peso	++/4	+/5	+/3	0/4	+++/8	0/9	+/2	0/7	+/7	+++/6
SEP (uso de antiparkinsonianos)	+/4	++/5	+/3	++/4	0/8	++++/9	0/3	+/7	+/8	++/3
Sedación	0/4	++/5	0/2	0/4	0/8	0/9	++/3	+/7	0/8	+/3
Observaciones	Mejor que Hal en abandonos y SEP. Mejor que Ola y Ris en aumento de peso.	Mejor que Hal en abandonos. Mejor que Ola en aumento de peso. Mejor que Hal y Ris en sedación.	Mejor que Ola en aumento de peso. Mejor que Hal en SEP.	Mejor que Hal en mejoría. Mejor que Hal y Ris en SEP.	Mejor que Ola y Ris en aumento de peso.	Mejor que Hal y Zip en abandono; que Hal y Clo en abandono por EA; que Ase, Hal, Pal y Zip en SEP.	Mejor que Que en mejoría, abandono y somnolencia. Mejor que Ola en aumento de peso.	Mejor que Hal en abandono y SEP. Mejor que Clo en sedación.	Mejor que Zip en abandono. Mejor que Hal y Clo en abandono por EA. Mejor que Ola por aumento de peso. Mejor que Hal por SEP.	Mejor que Hal en abandono por EA. Mejor que Ola y Ris en aumento de peso. Mejor que Hal y Ris en SEP. Mejor que en sedación.

Elaborada por los autores a partir de la síntesis de los resultados de las comparaciones directas encontradas en los diferentes artículos incluidos descritos en el ítem 2.1.4 (14-36)

Nota: cada "+" indica un resultado favorable de una comparación sobre el total de comparaciones disponibles.

[a]: Solo hay resultados de ECA contra Hal, Ami, Clo, hallazgos no concluyentes por el poder de los estudios.

Abreviaturas: Ami: amisulprida; Ari: aripiprazol; Ase: asenapina; Clo: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Pal: paliperidona; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Zip: ziprasidona.

Todos los AP incluidos en la matriz (tabla 28), excepto la asenapina, fueron más eficaces que el placebo para la mejoría de síntomas psicóticos y el abandono del tratamiento. Los pacientes tratados con paliperidona, risperidona, quetiapina, clozapina y olanzapina presentaron incrementos significativos de peso al compararlos con aquellos a los que se les suministró placebo. El haloperidol, risperidona, ziprasidona y paliperidona llevaron mayor riesgo de SEP que el placebo. En orden ascendente, los siguientes medicamentes tuvieron un riesgo significativo de sedación o somnolencia: risperidona, haloperidol, ziprasidona, quetiapina, olanzapina y clozapina.

Los resultados favorables de las comparaciones entre ellos indican que todos tienen efectos colaterales diferenciales; solamente la clozapina y la paliperidona mostraron una mayor efectividad en una de las comparaciones. La olanzapina y la risperidona tuvieron menor riesgo de abandono del tratamiento en general y por efectos adversos en dos comparaciones cada uno. La amisulprida, el haloperidol y la ziprasidona tuvieron resultados favorables en varias comparaciones respecto al aumento de peso. El aripiprazol y la paliperidona obtuvieron un mayor número de resultados favorables en cuanto a sedación; todos los atípicos (salvo la paliperidona) tuvieron menos riesgo de desarrollar SEP agudos (tabla 29).

De la evidencia de los estudios observacionales también se consideró particularmente que en sujetos con factores de riesgo para diabetes como son la edad, la hipertensión y la dislipidemia, tanto el tratamiento inicial y actual con olanzapina como el tratamiento actual con clozapina pueden promover el desarrollo de diabetes (34).

Con la evidencia y las consideraciones expuestas se plantearon las recomendaciones para el tratamiento con AP de la fase aguda de la esquizofrenia. Por evidencia insuficiente no se formulan recomendaciones específicas para el uso de asenapina, clorpromazina, levomepromazina, sulpiride, trifluoperazina y zotepina en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos. Por estar fuera del alcance de la *Guía*, no se presentan recomendaciones de estrategias psicofarmacológicas para el manejo de esquizofrenia resistente ni para el manejo del insomnio del paciente con diagnóstico esquizofrenia.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada medicamento y las consideraciones de los pacientes: la evidencia sobre la eficacia de los AP para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la fase aguda de la enfermedad es contundente, los hallazgos diferenciales para cada medicamento en cuanto a su perfil de seguridad y la magnitud de la respuesta de cada uno fueron determinantes en el momento de hacer el balance de beneficios y riesgos para la definición de las líneas de tratamiento y las demás recomendaciones, las consideraciones de los pacientes también aportaron

en la formulación de las líneas de tratamiento. En una amplia discusión el GDG estableció la pertinencia de cada una de las recomendaciones, su fortaleza y los puntos de buena práctica clínica formulados.

2.2.2. *Consideración de beneficios y riesgos*

La esquizofrenia es una enfermedad mental que altera el comportamiento del individuo y lo afecta en múltiples dimensiones de su vida. Los síntomas psicóticos conllevan riesgos tanto para el paciente como para las personas que lo rodean. El tratamiento farmacológico ofrece al paciente la posibilidad de mejorar sus síntomas psicóticos y eventualmente de obtener una respuesta de las crisis y posterior remisión. Puede también mejorar su funcionalidad y su condición clínica global. Sin embargo, estos medicamentos no son inocuos y causan una gran variedad de efectos colaterales; algunos de aquellos incluso pueden comprometer la vida del paciente. El GDG hizo un balance de beneficios y riesgos de cada medicamento que se presenta a continuación:

La amisulprida es un medicamento eficaz, no mejor que otros AP en cuanto a mejoría de síntomas psicóticos, produce menos efectos extrapiramidales y menos incremento de peso, pero tiene mayor riesgo de prolongación de QT y de producir aumento de la prolactina.

El aripiprazol también es un medicamento eficaz, no mejor que otros AP, y en orden de tamaño del efecto es el que menor valor tiene. Se asocia a menos abandonos del tratamiento, menor incremento de peso, SEP y sedación.

La asenapina tiene un balance pobre, pues no se demostró eficacia al compararla con placebo, a pesar de producir menos efectos colaterales como aumento de peso y SEP.

La clozapina tuvo un gran tamaño del efecto para mejoría de los síntomas psicóticos y menor riesgo de abandono del tratamiento al compararla con placebo. También fue más efectiva que el haloperidol y la paliperidona (de forma indirecta) en cuanto a la mejoría del paciente y tuvo menor riesgo de efectos extrapiramidales que el haloperidol y la risperidona, pero mayor riesgo de otros efectos colaterales: aumento de peso, sedación, agranulocitosis y convulsiones, y se asocia a síndrome metabólico. Adicionalmente, se encontró una asociación del uso actual con el desarrollo de diabetes mellitus en presencia de otros factores de riesgo para la enfermedad (34) y de forma similar síndrome metabólico.

El haloperidol es de eficacia intermedia para el control de los síntomas psicóticos, no mejor que otros AP; fue el medicamento con mayor riesgo de abandono del tratamiento y de efectos extrapiramidales en las diferentes comparaciones. Tiene riesgo de sedación y puede producir síndrome neuroléptico maligno, que es una condición rara pero que pone en riesgo la vida del paciente, y disquinesia tardía,

efecto que en algunos casos puede ser irreversible y compromete significativamente la calidad de vida del paciente. Tiene menor riesgo de incremento de peso. Es un medicamento de uso tradicional, habitual y casi exclusivo en varios centros hospitalarios en el país para el tratamiento del paciente con esquizofrenia.

La olanzapina es el segundo medicamento más eficaz en la comparación con placebo, pero no mejor que otros AP. Tiene bajo riesgo de abandono y de forma consistente produjo un incremento de peso superior al de sus diferentes comparadores; se asocia a síndrome metabólico. Adicionalmente, se encontró una asociación tanto del uso al inicio de la enfermedad como del uso actual con el desarrollo de diabetes mellitus en presencia de otros factores de riesgo para la enfermedad (34) y de forma similar síndrome metabólico.

La paliperidona tuvo un resultado de eficacia intermedio, pero mostró ser mejor que la quetiapina (29), con menor riesgo de abandono y somnolencia, menor incremento de peso, pero se asocia a SEP y aumento de la prolactina.

La quetiapina fue el penúltimo de los AP al compararlo con placebo en cuanto a eficacia, aunque produce menos abandono y SEP, pero aumento de peso intermedio y sedación significativa.

La risperidona es un medicamento eficaz para mejorar los síntomas psicóticos. Produce aumento significativo de peso, sedación intermedia, hiperprolactinemia y SEP; se le atribuye riesgo de desarrollar disquinesia tardía.

La ziprasidona es un medicamento eficaz, con riesgo de abandono bajo, no produce aumento de peso, pero sí sedación y SEP agudos.

Respecto a la prolongación del QTc, los expertos consideraron que todos pueden producir el efecto, pero los medicamentos que merecen especial precaución son la ziprasidona y la amisulprida.

Con estas consideraciones sobre los riesgos y beneficios, es imperativo prescribir un antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda; sin embargo, la selección del medicamento está supeditada a la condición clínica particular de cada paciente y al perfil de efectos colaterales de estos.

2.2.3. *Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes*

Para la formulación de esta recomendación, se consideraron los valores y preferencias de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, quienes tuvieron varios representantes en las reuniones de

presentación de la evidencia (delegados de la ACPEF). En particular, hicieron énfasis en que el haloperidol no fuera de primera línea por los efectos extrapiramidales y por la pobre adherencia a este fármaco en particular. Además, consideraron que es fundamental el uso de AP para fase aguda y que los MD puedan ofrecer distintas alternativas que sean eficaces. Consideraron que dado que todos producen efectos adversos, se seleccionen los medicamentos teniendo en cuenta también los distintos riesgos, pero dando mayor peso a la eficacia.

2.2.4. *Recomendaciones*

Recomendación 2.1. Se recomienda prescribir un antipsicótico a todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, bajo la supervisión de un médico psiquiatra.

Nota a la recomendación 2.1. La supervisión, idealmente, debe ser presencial; si no es posible, se puede realizar de forma virtual o telefónica (telemedicina).

Recomendación fuerte.

Punto de buena práctica 2.1. Al prescribir un antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos, el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos, la condición clínica del paciente, el antecedente de respuesta previa a antipsicóticos y las preferencias del paciente.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 2.2 En el momento de prescribir el antipsicótico para el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos, el MD debe considerar los siguientes efectos adversos potenciales (en orden alfabético):

- Agranulocitosis (clozapina)
- Aumento de peso (olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona)
- Convulsiones (clozapina)
- Disquinesia tardía (haloperidol, risperidona)
- Hiperprolactinemia (haloperidol, risperidona, paliperidona, amisulprida*)
- Prolongación del QTc (ziprasidona, amisulprida)
- Riesgo de desarrollar diabetes (olanzapina y clozapina)

- Síndrome metabólico (clozapina y olanzapina*)
- Síndrome neuroléptico maligno (principalmente haloperidol*; las manifestaciones para los antipsicóticos de segunda generación pueden ser diferentes)
- Síndromes extrapiramidales agudos: distonía aguda, acatisia y parkinsonismo (haloperidol principalmente, risperidona, paliperidona, ziprasidona)
- Somnolencia o sedación (clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, haloperidol, risperidona)

Nota a la recomendación 2.2. A pesar de que existen otros efectos adversos potenciales de los antipsicóticos que fueron tenidos en cuenta durante diferentes etapas del desarrollo de la *Guía*, el GDG consideró que los anteriores son críticos para la toma de decisiones frente al manejo farmacológico de los pacientes con esquizofrenia (ver cuadro de seguimiento paraclínico).

* Para estos medicamentos no se encontró evidencia sobre el efecto señalado, pero fueron indicados por expertos clínicos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.3. Se sugiere que el médico escoja para la primera línea de tratamiento farmacológico de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad entre los siguientes antipsicóticos orales (en orden alfabético): amisulprida, olanzapina, paliperidona o risperidona.

Recomendación débil.

Recomendación 2.3.1. Solamente el médico psiquiatra puede considerar el uso de la clozapina entre las opciones de primera línea de tratamiento para la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.3.2. La prescripción de la clozapina debe estar condicionada a la posibilidad de realizar el seguimiento hematológico recomendado que incluye la toma y la lectura del estudio.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.4. Después de las opciones de primera línea para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia se sugieren como otras opciones farmacológicas los antipsicóticos orales de la siguiente lista (en orden alfabético): aripiprazol, haloperidol, quetiapina o ziprasidona.

Recomendación débil.

Recomendación 2.5. No se recomienda el uso de olanzapina y clozapina como tratamiento inicial en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia y que tengan factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión, sobrepeso o diabetes.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.6. Aunque todos los antipsicóticos tienen una influencia sobre el intervalo QT del electrocardiograma, específicamente no se recomienda el uso de amisulprida o ziprasidona en pacientes con antecedentes conocidos de arritmia cardiaca o prolongación del QTc.

Recomendación fuerte.

Recomendación 2.7. No se recomienda el uso de clozapina en pacientes con antecedentes conocidos de discrasias sanguíneas o convulsiones.

Recomendación fuerte.

Notas adicionales

- Por evidencia insuficiente no se formulan recomendaciones específicas para el uso de asenapina, clorpromazina, levomepromazina, sulpiride, trifluoperazina y zotepina en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.
- Por estar fuera del alcance de la *Guía*, no se presentan recomendaciones de estrategias psicofarmacológicas para el manejo de esquizofrenia resistente.
- Por estar fuera del alcance de la *Guía*, no se presentan recomendaciones para el manejo del insomnio del paciente con diagnóstico esquizofrenia.

Puntos de buena práctica clínica adicionales

Sobre la prescripción

- Inicie con la dosis más baja del rango autorizado y titule lentamente aumentando la dosis dentro del rango terapéutico de acuerdo con las especificaciones para cada medicamento.
- Es deseable la prescripción de la dosis terapéutica efectiva mínima para todos los antipsicóticos.
- Antes de cambiar un antipsicótico considere que el tiempo de respuesta es de cuatro a seis semanas en las dosis máximas toleradas.

Sobre la información al paciente

- Provea información al paciente y su cuidador sobre los beneficios y el perfil de riesgos de cada medicamento.
- Discuta con el paciente y su cuidador la práctica de terapias no prescritas (incluyendo las alternativas) que él o ellos deseen: beneficios, riesgos y posibles interferencias con el efecto terapéutico de la medicación.
- Discuta sobre la posible interferencia con el efecto terapéutico de la medicación el consumo de alcohol, tabaco, drogas ilícitas y otras medicaciones prescritas y no prescritas.

Sobre el registro en la historia clínica

- El tratamiento con antipsicóticos debe ser registrado en la historia clínica del paciente, incluyendo la siguiente información:
- Indicación del tratamiento
- Justificación de dosis fuera del rango terapéutico establecido
- Cambios en los síntomas y el comportamiento, los efectos colaterales, la adherencia y la condición física del paciente
- Justificación para continuar, cambiar o interrumpir la mediación.

2.2.5. *Requisitos estructurales*

Para que el paciente con esquizofrenia en una fase aguda de la enfermedad reciba la intervención adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Equipo de salud mental entrenado que incluya la participación de psiquiatría y enfermería

- Personal que capacite a MD generales en la identificación de síntomas de la fase aguda y en el manejo farmacológico adecuado
- Personal que capacite a familiares o acudientes de los pacientes en la identificación de los síntomas de la fase aguda y suministre información sobre las precauciones que se deben tener con el paciente que recibe AP
- Red de referencia y contrarreferencia para el paciente
- AP recomendados
- La clozapina debe ser prescrita por médicos psiquiatras.

Referencias

1. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2005 Dec;50(14):892–900.
2. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75–85.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. Ciencias de la conducta/psiquiatría clínica. Decima Edicion. Wolters Kluwer Health España S.A; 2008. 1470 p.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2008. 1135 p.
5. Lamelle M, Abi-Dargham A. Dopamine in the history of the schizophrenic brain: recent contributions of brain-imaging studies. Dialogues Clin Neurosci. 2000 Dec;2(4):359–72.
6. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs: Implications of the CATIE Schizophrenia Trial. Neurol Clin. 2011 Feb;29(1):127–viii.
7. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2012 May;26(5 Suppl):42–51.
8. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):185–94.
9. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res. 2005 Dec 1;80(1):19–32.
10. Rettenbacher MA, Eder-Ischia U, Bader A, Edlinger M, Hofer A, Hummer M, et al. QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls. J Clin Psychopharmacol. 2005 Jun;25(3):206–10.
11. Müller-Spahn F. Current use of atypical antipsychotics. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2002 Aug;17 Suppl 4:377s–384s.
12. Owen RR, Fischer EP, Kirchner JE, Thrush CR, Williams DK, Cuffel BJ, et al. Clinical practice variations in prescribing antipsychotics for patients with schizophrenia. Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual. 2003 Aug;18(4):140–6.
13. Agius M, Davis A, Gilhooley M, Chapman S, Zaman R. What do large scale studies of medication in schizophrenia add to our management strategies? Psychiatr Danub. 2010 Jun;22(2):323–8.
14. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of

Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/

15. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [cited 2013 Jul 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/
16. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633.
17. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(3):CD006617.
18. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498–511.
19. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2013;2:CD006569.
20. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulprida versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006624.
21. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006654.
22. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006625.
23. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(4):CD006627.
24. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(1):CD004278.
25. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry. 2009 Apr;14(4):429–47.

26. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
27. Marques LO, Lima MS, Soares BGO. Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003545.
28. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulprida for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2002;(2):CD001357.
29. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(2):CD006369.
30. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006918.
31. Sivaraman P, Rattehalli R, Jayaram M. Levomepromazine for schizophrenia. Schizophr Bull. 2010;38(2):219–20.
32. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2000;(2):CD001162.
33. Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193–201.
34. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2010 Aug;35(9):1997–2004.
35. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Mar 17;34(2):401–5.
36. Novick D, Haro JM, Perrin E, Suarez D, Texeira JM. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2009 Aug;19(8):542–50.
37. Adrianzén C, Sánchez M, Córdova J, Castillo I. Olanzapina versus Haloperidol: efectividad en la funcionalidad y estado de salud en una muestra de pacientes venezolanos con esquizofrenia. Vertex Rev Argent Psiquiatr. 2008 Oct;19(81):254–60.
38. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Chen TT, Su T-P, Chou P. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. J Clin Psychiatry. 2011 Jun;72(6):751–6.
39. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec;72(6):871–8.

40. Bushe CJ, Slooff CJ, Haddad PM, Karagianis JL. Weight change from 3-year observational data: findings from the worldwide schizophrenia outpatient health outcomes database. J Clin Psychiatry. 2012 Jun;73(6):e749–755.
41. Dubovsky SL, Frobose C, Phiri P, de Greef R, Panagides J. Short-term safety and pharmacokinetic profile of asenapine in older patients with psychosis. Int J Geriatr Psychiatry. 2012 May;27(5):472–82.
42. Emsley R, Berwaerts J, Eerdekens M, Kramer M, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Nov;23(6):343–56.
43. Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Psychiatry. 2009;23(2):77–89.
44. Hsu J-H, Chien I-C, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P. Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2011 Jan;56(1):19–26.
45. Janicak PG, Glick ID, Marder SR, Crandall DT, McQuade RD, Marcus RN, et al. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies. J Clin Psychiatry. 2009 Jan;70(1):25–35.
46. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010 Oct;4(3):161–8.
47. Jin H, Shih PB, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. J Clin Psychiatry. 2013 Jan;74(1):10–8.
48. Jones MP, Nicholl D, Trakas K. Efficacy and tolerability of paliperidone ER and other oral atypical antipsychotics in schizophrenia. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(6):383–99.
49. Kamble PS, Mullen PD, VonVille H, Aparasu RR. A systematic review of effect of antipsychotic agents on mortality in schizophrenia. Value Health. 2012;15(4):A85.
50. Klemp M, Tvete IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(6):698–704.
51. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Apr;22(2):157–65.
52. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health Technol Assess Winch Engl. 2006 May;10(17):iii–iv, ix–xi, 1–165.

53. Medved V, Kuzman MR, Jovanovic N, Grubisin J, Kuzman T. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2009 Nov;23(8):915–22.
54. Mittal D, Li C, Williams JS, Viverito K, Landes RD, Owen RR. Monitoring veterans for metabolic side effects when prescribing antipsychotics. Psychiatr Serv Wash DC. 2013 Jan;64(1):28–35.
55. Nuss P, Tessier C. Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: Focus on amisulprida. Curr Med Res Opin. 2010;26(4):787–801.
56. Ruberg SJ, Chen L, Stauffer V, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S, Conley RR, et al. Identification of early changes in specific symptoms that predict longer-term response to atypical antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2011;11:23.
57. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2008 Jun;192(6):406–11.
58. Szegedi A, Verweij P, Van Duijnhoven W, Mackle M, Cazorla P, Fennema H. Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia: Comparisons with placebo and other antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2012;73(12):1533–40.
59. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010 Jul;24(7):1031–5.
60. Wu R-R, Zhao J-P, Liu Z-N, Zhai J-G, Guo X-F, Guo W-B, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2006 Jul;186(4):572–8.
61. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim J-C, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2010 Mar;71(3):304–11.
62. Addington DEN, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano SJ. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. J Clin Psychiatry. 2004 Dec;65(12):1624–33.
63. Darba J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis of randomized clinical trials. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2011;4(3):126–43.
64. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(1):CD000059.
65. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2000;(3):CD002306.
66. Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25(6):334–41.

67. Kane JM, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Panagides J. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2010 Apr;30(2):106–15.
68. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31–41.
69. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Feb;166(2):152–63.
70. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009;(2). Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355267544
71. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelly F. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. Psychopharmacol Bull. 1996;32(1):81–7.
72. Potkin SG, Cohen M, Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2007 Oct;68(10):1492–500.
73. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2010;123(2-3):225–33.
74. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull. 2012;38(1):167–77.
75. Soares-Weiser K, Béchard-Evans L, Lawson AH, Davis J, Ascher-Svanum H. Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine compared to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;23(2):118–25.
76. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N, Suttajit S. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009;(2). Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355267521
77. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(10):CD006628.
78. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. Harv Rev Psychiatry. 2012 Dec;20(6):281–97.

79. Ulcickas Yood M, Delorenze G, Quesenberry CP Jr, Tsai A-L, Phillips S, Willey VJ, et al. Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Nov;19(11):1124–30.
80. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620–7.
81. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):225–35.
82. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):428–36.
83. Cohen J. A power primer. Psychol Bull. 1992 Jul;112(1):155–9.
84. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. N Engl J Med. 1997 Sep 18;337(12):809–15.
85. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 2002 Feb;159(2):255–62.
86. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993 Jul 15;329(3):162–7.

Apéndice 2.1

Listado de AP considerados, clasificación, mecanismos de acción y dosis de la presentación oral

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento (mg/día)	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Amisulprida	Atípico	Antagonista de receptores D2 y D3, activa el receptor GABA, antagonismo de los receptores 5HT7, $5HT_{2B}$, pero la afinidad es baja	Comp. x 200 mg, tab. x 50 mg	200 mg/día	50-300	1200
Aripiprazol	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, agonista parcial de receptores D2.	Tab. x 10, 15 y 30 mg	15	10-30	30
Asenapina	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, $5HT_7$ y dopaminérgicos D2	Tab. x 5 y 10 mg	20	10-20	20
Clozapina	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, dopaminérgicos D1, D2, D3 y D4, α adrenérgicos, sobre todo α_1	Tab. x 25 y 100 mg	200	100-400	900
Olanzapina	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, $5HT_{1A}$, dopaminérgicos D2, D1 y D4, α1, M1 a M5 y H1	Tab. x 5 y 10 mg	10	5-20	30
Paliperidona	Atípico	Potente bloqueo de receptores serotoninérgicos, y bloqueo parcial de receptores D2, mayor afinidad a D4	Comp. x 3 y 6 mg	6	6-12	12
Quetiapina	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ y 5HT6, dopaminérgicos D2 y D1, α1 y α2 adrenérgicos	Tab. x 25, 100, 200 y 300 mg XR 50, 150, 200, 300 y 400 mg	200	100-400	800

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento (mg/día)	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Risperidona	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, dopaminérgicos D2, α1 y α2 adrenérgicos y antihistamínicos H1	Tab. x 1, 2 y 3 mg; orodispersable 0,5, 1, 2 y 3 mg	4	1-6	9
Ziprasidona	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, dopaminérgicos D2, D3 y D4, α_1 y H1	Tab. x 40 y 80 mg	80	80-160	200
Zotepina	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, $5HT_6$, $5HT_7$ y dopaminérgicos D1, D2, D3, D4 y D5, e inhibe la recaptación de norepinefrina	No disponible en Colombia. Comp. de 25, 50 y 100 mg	-	-	-
Clorpromazina	Típico	Antagonistas Dopaminérgicos D2	No disponible en Colombia Tab. x 100 mg	-	-	-
Haloperidol	Típico	Antagonistas Dopaminérgicos D2	Tab. x 5 y 10 mg; gotas x 2 y 10 mg/ml	5	5-20	30
Levomepromazina	Típico	Antagonistas Dopaminérgicos D2	Gotas 1 mg/ml Tab. x 25 y 100 mg	-	-	-
Trifluoperazina	Típico	Antagonistas Dopaminérgicos D2	Tab. x 1 y 5mg	-	-	-
Sulpiride	Atípico	Antagonista selectivo D2 y D3, activa el receptor GABA	Tab. o cap. x 50 y 200 mg	-	-	-

Fuente mecanismos de acción: Stahl SM, Muntner N, Grady MM. Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2008. Fuente presentaciones: Sistema de información de precios de medicamentos y Sistema Vademecum Med informática

Presentaciones dosis: consenso del grupo desarrollador (no se presentan las dosis de los medicamentos que no tuvieron recomendación).

3. Tratamiento farmacológico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación

Formulación del problema

Pregunta clínica

Pregunta 3.1. ¿Cuál es la intervención farmacológica más efectiva para el manejo de conducta violenta o agitación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

Fundamentación

La agitación y la conducta violenta son manifestaciones frecuentes en pacientes con esquizofrenia, representando casi el 90% de los sujetos que presentan este tipo de conductas en las personas con enfermedad mental que llegan a presentarlas (1). Pueden poner en riesgo su integridad y la de otros, por lo tanto requieren una acción rápida ya sea en el servicio de urgencias o de salud mental. Las intervenciones que se han descrito para tranquilizar al paciente y mantener un ambiente seguro y terapéutico incluyen (2):

- Prevención: incluye mantener un ambiente terapéutico en el que el individuo se sienta seguro y respetado, además de tener espacios en los que sea posible activar un sistema de alarma en caso de que se presente agitación (botones de pánico, alarmas personales y espacios físicamente seguros).
- Entrenamiento: las personas encargadas de tratar a los pacientes con riesgo de agitación deben estar entrenadas para ello, o por lo menos se espera que tengan experiencia en este tipo de situaciones.
- Intervenciones: se encuentran la observación, la contención verbal, farmacológica y física. La observación hace referencia a tener en cuenta qué pacientes están en riesgo de presentar una conducta violenta para poder prevenir la aparición de esta. La contención verbal hace referencia a múltiples técnicas que buscan a través de la palabra tranquilizar al paciente; estas dependerán del entrenamiento y experiencia de quien las usa. La contención farmacológica contempla el uso de medicamentos. Y La contención física consiste en limitar el movimiento o desplazamiento del sujeto; se considera como de último recurso y solo para protegerlo de agredir a alguien o a sí mismo.

Cuando la contención verbal no ha sido suficiente para calmar a un paciente, se hace necesario el uso de medicamentos para lograr una rápida tranquilización. De ser posible, la vía oral se prefiere y el fármaco ideal debe permitir cumplir con el objetivo de sedación, manteniendo la posibilidad de realizar valoraciones posteriores (3, 4).

Existen dos grupos principales de medicamentos utilizados en este contexto: las benzodiacepinas y los AP. Adicionalmente, se han usado combinaciones entre ellos (5) y diferentes formas de administración.

Históricamente se ha reconocido a los AP como medicamentos con inicio de acción a largo plazo, descrito en semanas a partir de dos a tres; sin embargo, también es conocida su respuesta rápida en cuanto al control de alteraciones comportamentales como la agresividad y la agitación, lo que explica su uso frecuentemente en manejo de urgencias en administración oral e intramuscular (6).

Tradicionalmente se han empleado medicamentos de forma intravenosa o intramuscular para el manejo de agitación. Esta última vía puede encontrarse sobreutilizada en pacientes que acepten la vía oral, incluso ser dañina para la relación MD-paciente. Por consiguiente, entre las opciones hay que considerar los AP en presentaciones con absorción más rápida (orodispersables) (3, 7). En caso de que la vía intramuscular y la oral tengan la misma efectividad, la preferencia del paciente tendría la prioridad para decidir la vía de administración del medicamento.

Por esto es fundamental conocer la eficacia de las distintas alternativas para el control de los síntomas y establecer cuál es el esquema de manejo más seguro para los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que presentan agitación o conducta violenta.

Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta agitación o comportamientos violentos (auto- o heteroagresión).
Aspecto clínico	Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentran agitados o presentan comportamientos violentos.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorios como hospitalarios.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase aguda.
Alternativas identificadas	Haloperidolización IV, haloperidolización IM, olanzapina IM, ziprasidona IM, haloperidol + BZD IM o IV, benzodiacepina IM o IV, medicación oral BZD, medicación oral antipsicótico atípico. Comparados entre ellos.
Desenlaces críticos	Control de conducta violenta o control de la agitación Autoagresión Heteroagresión <u>Efectos adversos</u> Hipotensión Depresión respiratoria Distonía aguda Síndrome neuroléptico maligno Sedación prolongada
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1 de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una búsqueda de novo, ya que la guía seleccionada, NICE 82 (8), no presentaba información sobre esta pregunta.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase, BVS y Cochrane para conocer estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta julio de 2013. De acuerdo con la guía metodológica, se buscaron primero revisiones sistemáticas de la literatura (ver tabla 30). Debido a que la información estaba actualizada, no se procedió con búsqueda de ECA.
Criterios de inclusión y de exclusión	<u>Inclusión</u> Población: pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia y agitación o conducta violenta.

	Exposición: agentes terapéuticos incluidos en las alternativas preestablecidas por el GDG. Comparación: entre ellos. Desenlaces: los críticos de la pregunta. Idiomas: español, inglés y francés. Tipos de estudio: RSL, metaanálisis. <u>Exclusión</u> Trastorno afectivo bipolar, psicosis afectivas, demencia, reportes en conjunto de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme), de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65 años) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.
Selección de estudios	Se encontraron en total 308 artículos en las diferentes bases de datos. Posterior al proceso de tamización –el cual incluyó la eliminación de duplicados, selección por título y resumen de este– se seleccionaron finalmente 16 artículos para apreciación crítica por parte de los pares expertos. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "aceptable" o "alta calidad" de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Posterior a la evaluación de ambos pares mediante la herramienta SIGN, se incluyeron cinco estudios y se excluyeron once que no cumplían los criterios de calidad de la herramienta. Además, para los metaanálisis se seleccionó la versión más actualizada para cada comparación y desenlaces evaluados.
Listado de estudios incluidos y excluidos	<u>Incluidos</u> Powney 2012 (4), Gillies 2013 (5), Ahmed 2010 (9), Satterwahitte 2008 (10), Belgamwar 2009 (11). <u>Excluidos</u> **<u>Por información duplicada</u>** La información sobre los desenlaces de los metaanálisis de Dold 2012 (12) y Topiwala 2011 (13) están incluidos en Gillies 2013 (5) y Powney 2012 (4), respectivamente, por lo que la información de estos no se encuentra específicamente en las tablas de evidencia. **<u>Por tipo de estudio</u>**: González 2013 (14), Lukens 2006 (15), Volavka 2008 (16), Brook 2003 (17), Marder 2006 (18). **<u>Por calidad metodológica</u>**: Tulloch 2004 (19), Zeller 2010 (20), Citrome 2007 (21), Aleman 2001 (22).

Tabla 28. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección pregunta 3.1

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
PubMed	(("schizophrenia"[All Fields] OR ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])) AND ((("psychomotor agitation"[MeSH Terms] OR ("psychomotor"[All Fields] AND "agitation"[All Fields]) OR "psychomotor agitation"[All Fields] OR "agitation"[All Fields]) OR "Psychomotor Agitation"[Mesh]) OR "Aggression"[Mesh]) OR "aggressive"[All Fields])) AND (("Tranquilizing Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"[Mesh]) OR "Anti-Anxiety Agents"[Mesh])	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	Hasta julio 2013	12/66
EMBASE	((('schizophrenia'/exp and ('agitation'/exp or 'aggression'/exp)) and 'tranquilizer'/exp)	('evidence based medicine'/de or 'meta analysis'/de or 'practice guideline'/de or 'systematic review'/de) and (not 'child'/exp)	Hasta julio 2013	5/196
Cochrane	Aggression		Hasta julio 2013	3/37
BVS/LILACS	(agresión) AND (esquizofrenia)		Hasta julio 2013	0/9

Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

Control de conducta violenta o control de la agitación

Se revisaron tres metaanálisis que evaluaban este desenlace para las diferentes comparaciones (4,5,11). El desenlace fue definido en algunos reportes como: "no control de la conducta", "no mejoría" o la permanencia de la conducta como "agitado". Se tomó el desenlace "requerir nueva dosis" como desenlaces indirectos del no control de la conducta violenta cuando no fueron reportados específicamente el "no control", "no mejoría" o "permanecer agitado". En este caso la evaluación de la calidad disminuyó por evidencia indirecta. Se presentan todos los resultados en la tabla 31.

Los medicamentos administrados por vía parenteral fueron aplicados en su totalidad por la vía intramuscular; no hubo estudios con aplicación de medicamentos parenterales intravenosos. Adicionalmente, se evaluaron medicamentos suministrados por vía oral.

Los desenlaces fueron evaluados desde los 30 minutos hasta las tres horas de la aplicación del medicamento o el placebo.

Se encontró evidencia con calidad moderada en este desenlace para las comparaciones entre: haloperidol y placebo (4), olanzapina y placebo (11), haloperidol y olanzapina (4), haloperidol y risperidona (4), haloperidol y lorazepam (4), haloperidol frente a haloperidol más lorazepam (4), haloperidol y lorazepam (4) y lorazepam frente a olanzapina (5). Estas comparaciones favorecieron al haloperidol frente a: placebo y a risperidona, la olanzapina frente a: placebo, haloperidol y lorazepam, el lorazepam frente al haloperidol y la combinación de haloperidol más lorazepam frente al haloperidol. Las comparaciones restantes son de baja o muy baja calidad en la evaluación con GRADE. De estas comparaciones de baja calidad la olanzapina y la ziprasidona mostraron resultados favorables a compararlos con la combinación de midazolam más haloperidol.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos dado que no se reportaba un adecuado proceso de cegamiento para los evaluadores; además, algunos de los resultados de los metaanálisis eran imprecisos.

La información completa de la evaluación mediante GRADE se puede encontrar en el anexo 2.

Tabla 29. Resumen de la evidencia de las intervenciones farmacológicas para el control de conducta violenta o control de la agitación

Referencia	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Ahmed 2010 (9)	Clorpromazina frente a haloperidol	1	Clo:15 Hal: 15	Requerir nueva dosis	RR 3,00 (0,13; 68,26)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a haloperidol más lorazepam	1	Hal: 35 Hal + Lor: 32	No control a las 3 horas	**RR 1,83** **(1,11; 3,02)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Powney 2012(4)	Haloperidol frente a lorazepam	1	Hal: 30 Lor: 30	No control a los 30 minutos	RR 1,05 (0,76; 1,44)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a lorazepam	1	Hal: 35 Lor: 31	No control a los 90 minutos	**RR 1,93** **(1,14; 3,27)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a olanzapina	1	Hal: 126 Ola: 131	No control a las 2 horas	**RR 1,16** **(1,02; 1,32)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a placebo	2	Hal: 155 Pbo: 65	No control a las 2 horas	**RR: 0,88** **(0,82; 0,95)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Powney 2012(4)	Haloperidol frente a risperidona	1	Hal: 79 Ris: 83	No control a los 30 minutos	**RR 0,84** **(0,74; 0,95)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Powney 2012(4)	Haloperidol frente a risperidona	1	Hal: 79 Ris: 83	No control a los 60 minutos	**RR 0,74** **(0,59; 0,92)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Gillies 2013 (5)	Lorazepam frente a olanzapina	1	Lor: 51 Ola: 99	No mejoría a mediano plazo[a]	**RR 1,84** **(1,06; 3,18)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Gillies 2013 (5)	Lorazepam frente a placebo	1	Lor: 51 Pbo: 51	No mejoría a corto plazo[a]	RR 0,89 (0,69; 1,16)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013 (5)	Midazolam más haloperidol frente a olanzapina	1	Mid + Hal: 30 Ola: 30	No mejoría a mediano plazo[a]	**RR 25** **(1,55; 403,99)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013(5)	Midazolam más haloperidol frente a ziprasidona	1	Mid + Hal: 30 Zip: 30	No mejoría a mediano plazo[a]	**RR 4,00** **(1,25; 12,75)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Belgamwar 2009 (11)	Olanzapina frente a placebo	4	Ola: 552 Pbo: 217	No control a las 2 horas	**RR 0,49** **(0,42; 0,59)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: Hal: haloperidol; Pbo: placebo; Ola: olanzapina; Ris: risperidona; Mid: midazolam; Zip: ziprasidona; Clo: clorpromazina; Lor: Lorazepam; BZD: benzodiacepina.
Resultados en negrilla son significativos.
[a]: Corto plazo de 15 minutos a 1 hora, mediano plazo de 1hora a 48 horas

Autoagresión

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la conducta violenta o agitación.

Heteroagresión

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la conducta violenta o agitación.

Efectos adversos: hipotensión

Se revisaron dos metaanálisis que evaluaban estos desenlaces (4, 5). En ellos medían este efecto por el número de eventos que se presentaron posteriores a la administración del medicamento. El rango de tiempo en que se evaluó la presencia del desenlace se encontraba en de minutos posterior a la aplicación hasta tres días posteriores. En la tabla 32 se encuentran todos los resultados de este desenlace.

Las comparaciones evaluadas fueron todas de baja calidad en la evaluación crítica y sus resultados no fueron concluyentes. Inclusive en las comparaciones de más de un medicamento (5) no fue significativo el cambio por la falta de precisión de los resultados.

La información completa de la evaluación mediante la herramienta GRADE se puede encontrar en el anexo 2.

Tabla 30. Resumen de la evidencia de efectos adversos: hipotensión

Referencia	Comparaciones	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a placebo	2	Hal: 69 Pbo: 56	RR 1,20 (0,05; 27,44)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a olanzapina	1	Hal: 40 Ola: 46	RR 0,23 (0,01; 4,64)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013 (5)	Midazolam más haloperidol frente a olanzapina	1	Mid + Hal: 30 Ola: 30	RR 5,00 (0,62; 40,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: *Pbo: placebo; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Mid: midazolam.*

Efectos adversos: depresión respiratoria

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la conducta violenta o agitación.

Efectos adversos: síndrome neuroléptico maligno

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para la conducta violenta o agitación.

Efectos adversos: distonía aguda

Se revisaron dos metaanálisis que evaluaban estos desenlaces (4,10). Todos ellos medían este efecto por el número de eventos que se presentaron posteriores a la administración del medicamento. En la tabla 33 se encuentran todos los resultados de este desenlace.

El tiempo de seguimiento del desenlace oscilo desde un día posterior a la aplicación del medicamento hasta los siete días posteriores.

La evidencia para la comparación de AP de segunda generación frente a haloperidol fue calificada con calidad moderada; los resultados mostraron un menor riesgo de distonía con los AP de segunda generación (10). Para las comparaciones entre haloperidol y olanzapina y haloperidol y ziprasidona los resultados indican un mayor riesgo de distonía con el haloperidol que con los otros AP (4). Sin embargo, la evidencia de estas comparaciones fue considerada baja calidad por el riesgo de sesgo y la falta de precisión de los estimativos.

El resto de las comparaciones fueron de baja calidad y sus resultados no eran concluyentes. La información completa de la evaluación mediante la herramienta GRADE se puede encontrar en el anexo 3.

Tabla 31. Resumen de la evidencia de efectos adversos: distonía aguda

Referencia	Comparaciones	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a placebo	1	Hal: 40 Pbo: 45	RR 5,61 (0,28;113,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a olanzapina	2	Hal: 166 Ola: 177	**RR 12,92 (1,67; 99,78)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a risperidona	2	Hal: 141 Ris: 145	RR 1,44 (0,28; 7,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a ziprasidona	2	Hal: 229 Zip: 279	**RR 10,26 (1,67; 63,17)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a lorazepam	1	Hal: 35 Lor: 31	RR 3,54 (0,42; 30,03)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a haloperidol más lorazepam	1	Hal: 35 Hal + Lor: 32	RR 8,25 (0,46; 147,45)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Satterwhaite 2008 (10)	AP depósito segunda generación [a]frente a haloperidol	7	ASG: 1344 Hal: 688	**RR 0,19 (0,10; 0,39)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: *Pbo: placebo; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Ris: risperidona; Mid: midazolam; Zip: ziprasidona; Clo: clorpromazina; Lor: Lorazepam; ASG: antipsicóticos de segunda generación.*

[a]: AP de segunda generación incluye: ziprasidona (n = 725), olanzapina (n = 268) y aripiprazol (n = 351).

Resultados en negrilla son significativos

Efectos adversos: sedación prolongada

Se revisaron los metaanálisis que evaluaban estos desenlaces (4, 5, 11). Todos ellos medían este efecto por el número de eventos que se presentaron posteriores a la administración del medicamento. En la tabla 34 se encuentran todos los resultados de este desenlace.

El grupo de expertos decidió homologar el desenlace "somnolencia" como equivalente de sedación prolongada, ya que algunos de los metaanálisis lo presentaban de esta forma (4, 11).

El tiempo de seguimiento para la evaluación del desenlace fue desde un día posterior a la administración del medicamento hasta siete días después dependiendo del metaanálisis.

En general, todas las comparaciones evaluadas fueron de baja calidad y sus resultados no eran concluyentes, excepto para la combinación de midazolam más haloperidol que fue comparada con olanzapina y ziprasidona cuyo riesgo de sedación fue mayor para la combinación.

La información completa de la evaluación mediante la herramienta GRADE se puede encontrar en el anexo 2.

Tabla 32. Resumen de la evidencia de efectos adversos: sedación prolongada

Referencia	Comparaciones	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a placebo	4	Hal: 400 Pbo: 215	Somnolencia	RR 2,28 (0,97; 5,36)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a risperidona	1	Hal: 62 Ris: 62	Somnolencia	RR 0,78 (0,31; 1,96)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Belgamwar 2009 (11)	Olanzapina frente a lorazepam	2	Ola: 236 Lor: 119	Somnolencia	RR 0,64 (0,36; 1,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a olanzapina	1	Hal: 48 Ola: 52	Sedación prolongada a las 16 horas	RR 0,84 (0,47; 1,5)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Powney 2012 (4)	Haloperidol frente a olanzapina	1	Hal: 48 Ola: 52	Sedación prolongada a las 24 horas	RR 0,62 (0,19; 1,98)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013 (5)	Lorazepam frente a placebo	1	Lor: 51 Pbo: 51	Sedación	RR 1,67 (0,42; 6,61)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013 (5)	Lorazepam frente a olanzapina	1	Lor: 51 Ola: 99	Sedación	RR 0,75 (0,28; 1,98)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013(5)	Midazolam más haloperidol frente a olanzapina	1	Mid + Hal: 30 Ola: 30	Sedación	**RR 12** **(1,66; 86,59)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Gillies 2013 (5)	Midazolam más haloperidol frente a ziprasidona	1	Mid + Hal: 30 Zip: 30	Sedación	**RR 4,00** **(1,25; 12,75)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: *Pbo: placebo; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Ris: risperidona; Mid: midazolam; Zip: ziprasidona; Clo: clorpromazina; BZD: benzodiacepina.*

Formulación de las recomendaciones

Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Se evaluaron cinco artículos que aportaban evidencia para la elaboración de las recomendaciones (4, 5, 9-11). Se consideraron adicionalmente las experiencias profesionales y académicas de los miembros del grupo desarrollador en el tratamiento de estos pacientes, y en conjunto con el cuerpo de la evidencia encontrada se decidió plantear las recomendaciones específicas.

Se encontró evidencia de calidad moderada para el desenlace "control de la conducta violenta" en las siguientes comparaciones: haloperidol y placebo (4), olanzapina y placebo (11), haloperidol y olanzapina (4), haloperidol y risperidona (4), haloperidol y haloperidol más lorazepam (4), midazolam más haloperidol y olanzapina (5), lorazepam y olanzapina. A partir de dichas comparaciones se tomó la decisión de elaborar las recomendaciones.

Dados los posibles eventos adversos de la aplicación de la olanzapina IM y la ziprasidona IM, se optó por realizar las recomendaciones condicionales a la presencia de un MD psiquiatra.

A pesar de que se encontró evidencia para los desenlaces hipotensión y sedación prolongada, la evidencia para estos es de baja calidad.

No se encontró evidencia para los desenlaces denominados como heteroagresión, autoagresión pero se consideró que el control de conducta violenta incluye estos términos. Tampoco se encontró para síndrome neuroléptico maligno y depresión respiratoria. A pesar de que el síndrome neuroléptico maligno es una de las complicaciones más severas con el uso de AP, su baja incidencia dificulta la realización de estudios clínicos aleatorizados u observacionales que lo evalúen, lo que puede explicar por qué no se han encontrado resultados.

Durante la discusión de las recomendaciones, uno de los expertos del grupo desarrollador aportó nuevos estudios. De estos, uno de ellos ya estaba evaluado previamente y otro fue descartado en la etapa de búsqueda de la evidencia dado que no presentaba ningún resultado relevante.

El GDG revisó la evidencia expuesta y el balance entre beneficios y riesgos para cada alternativa: hay evidencia sobre la efectividad de las intervenciones farmacológicas parenterales para el control de la conducta violenta, los hallazgos diferenciales para cada medicamento en cuanto a su perfil de seguridad fueron determinantes en el momento de hacer el balance de beneficios y riesgos para la especificación

del uso de las diferentes alternativas en contextos particulares. Adicionalmente, se discutieron las posibles implicaciones de los precios sobre las diferentes ampollas de medicamentos que se utilizan para el manejo de estos pacientes, dado que los precios de haloperidol más benzodiacepina y olanzapina IM son equiparables. El GDG determinó así la pertinencia de cada una de las recomendaciones y su respectiva fortaleza.

Consideración de beneficios y riesgos

Dado que la conducta violenta en los pacientes con esquizofrenia representa un riesgo para ellos mismos y para quienes están a su alrededor, la implementación oportuna de intervenciones dirigidas a tranquilizar al paciente previene desenlaces potencialmente negativos. Si se requiere un esquema de sedación parenteral dentro de los riesgos, se encuentra que se debe hacer sin el consentimiento del paciente y que este lo asuma como una violación a su integridad, pudiendo empeorar la conducta agresiva y dañar la relación terapéutica. Además, por el tipo de situaciones en las que a veces se practican estas intervenciones, los derechos del paciente pueden ser vulnerados. También se incurre en los riesgos de la aplicación de los medicamentos según la vía administrada y los efectos adversos potenciales de estos.

Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de la ACPEF asistieron a la reunión del grupo desarrollador en donde se formularon las recomendaciones específicas de esta pregunta. Participaron en todas las discusiones con intervenciones exclusivas de cada uno de los representantes. Se tomó como consideración importante la propia experiencia en el servicio de psiquiatría para la formulación de las recomendaciones, en especial aquellas relacionadas con el manejo de las medidas de contención física, para lo cual se decidió crear el anexo específico.

Recomendaciones

Recomendación 3.1. A los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que presentan agitación psicomotora o agresividad y que no respondan a las medidas de persuasión se les debe dar manejo farmacológico parenteral.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.2. Para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación, se recomienda cualquiera de las siguientes alternativas de primera línea: haloperidol más benzodiacepina parenteral, benzodiacepina parenteral sola o haloperidol solo.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.3. En instituciones que cuenten con psiquiatra las 24 horas se puede considerar el uso de olanzapina IM como medicamento de primera línea para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación débil.

Recomendación 3.3.1. No se recomienda el uso combinado de olanzapina IM con benzodiacepinas para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación fuerte.

Recomendación 3.4. En instituciones que cuenten con psiquiatra las 24 horas se puede considerar el uso de ziprasidona IM como medicamento de segunda línea para el manejo farmacológico del adulto con diagnóstico esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación.

Recomendación débil.

Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente adulto con esquizofrenia reciba una intervención adecuada se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

2 Personal entrenado en el tratamiento de este tipo de pacientes y en situaciones de riesgo de conducta violenta

3 Disponibilidad de salas de observación y monitorización cardiovascular del paciente según el esquema de tratamiento instaurado

4 Red de referencia y contrarreferencia que les permita a los pacientes acceder oportunamente al servicio médico.

Referencias

1. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. PloS One. 2013;8(2):e55942.
2. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). Violence: The Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour in In-Patient Psychiatric Settings and Emergency Departments [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2005 [cited 2014 Feb 25]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55521/
3. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. Neuropsychobiology. 2010;62(2):81–6.
4. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;11:CD009377.
5. Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD003079.
6. Agid O, Kapur S, Warrington L, Loebel A, Siu C. Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. Schizophr Res. 2008 Jul;102(1-3):241–8.
7. Veser FH, Veser BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Pract. 2006 Mar;12(2):103–8.
8. NICE. CG82 Schizophrenia (update): full guideline [Internet]. NICE. [cited 2013 May 3]. Available from: http://www.nice.org.uk/
9. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(4):CD007445.
10. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. J Clin Psychiatry. 2008 Dec;69(12):1869–79.
11. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD003729.
12. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: A meta-analysis and cochrane review of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2013; Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52542546
13. Topiwala A, Fazel S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. Expert Rev Neurother. 2011 Jan;11(1):53–63.

14. Gonzalez D, Bienroth M, Curtis V, Debenham M, Jones S, Pitsi D, et al. Consensus statement on the use of intramuscular aripiprazole for the rapid control of agitation in bipolar mania and schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2013 Mar;29(3):241–50.
15. Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, Shahabuddin S, Allen MH, Currier GW, et al. Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. Ann Emerg Med. 2006;47(1):79–99.
16. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. Int J Clin Pract. 2008 Aug;62(8):1237–45.
17. Brook S. Intramuscular ziprasidone: moving beyond the conventional in the treatment of acute agitation in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 19:13–8.
18. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 10:13–21.
19. Tulloch KJ, Zed PJ. Intramuscular olanzapine in the management of acute agitation. Ann Pharmacother. 2004 Dec;38(12):2128–35.
20. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. Clin Ther. 2010;32(3):403–25.
21. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. J Clin Psychiatry. 2007 Dec;68(12):1876–85.
22. Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2001 Aug;11(4):289–93.
23. Gallego VF, Pérez EM, Aquilino JS, Angulo CC, Estarlich MCG. Manejo inicial del paciente agitado. Emergencias. 2009;21:121–32.
24. Nelstrop L, Chandler-Oatts J, Cowl J, Field-Thorn J, Abbott-Butler P. The Experiences of Black Service Users in UK In-Patient Settings in Relation to the Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour (Supplement) [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2005 [cited 2014 Feb 25]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55906/

Apéndice 3.1

Cuadro de dosificación de los medicamentos para el manejo del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta conducta violenta o agitación

- Haloperidolización: 10 mg IM por hora o 5 mg cada 30 minutos hasta máximo 40 mg.
- Clonazepam: 1 mg IV. Repetir dosis en 2 horas si se requiere (aplicar lento IV o en infusión IV máximo IV 0,25-0,5 mg por minuto).
- Lorazepam: 1-4 mg IV lento (pasar de 2 a 5 minutos) (0,05 mg/kg/dosis). Repetir dosis en 2 horas si se requiere. No dar más de 8 mg en 12 horas.
- Midazolam: 5-15 mg IV lento. Se sugiere repetir la dosis de ser necesario a la hora, con máximo 2 dosis (0,07-0,1 mg/kg, aplicar lento alrededor de 1 mg cada 10 a 15 segundos). En caso de no ser factible IV, se recomienda 10 a 15 mg IM.
- Diazepam: 5-10 mg IV lento cada hora. En general, no se recomienda IM para paciente agitado.
- Haloperidol más lorazepam: 5 mg de haloperidol IM y lorazepam 2 mg IV lento.
- Olanzapina: 10 mg IM; repetir a las 2 horas si no se logra sedación. Se puede utilizar una tercera dosis de 10 mg 4 horas después de la segunda dosis (máximo 30 mg/ día).
- Ziprasidona: 10 mg cada 2 horas o 20 mg cada 4 horas (máximo de 40 mg / día).

Apéndice 3.2

Contención mecánica en el paciente agitado

La agitación psicomotora se define como un estado de marcada excitación mental, acompañado de un aumento inadecuado de la actividad motora (1), esta es de grado variable desde la inquietud hasta los estados de agitación severos, en los que se ponen en riesgo la seguridad del paciente y de su entorno.

Una de las intervenciones empleadas en el abordaje del paciente agitado es la contención física o mecánica; es usada en el manejo a corto plazo de los pacientes cuando se encuentran en agitación motora.

La contención física hace referencia a un método en el que prima la seguridad del paciente, por lo que se hace necesaria la presencia de personal entrenado. Esta contención se hace para prevenir que el paciente se haga daño a sí mismo, a otros o ponga en riesgo el ambiente terapéutico (2).

El actual Código de Prácticas para la Ley de Salud Mental (Acta 1983) afirma que la intervención que involucre la contención física debe ser un último recurso; solo debe ser utilizada en casos de emergencia, en los que se identifique una posibilidad real de daño (2), y una vez se hayan intentado otras estrategias para contener al paciente. La primera pauta de intervención es intentar la contención verbal, en donde es importante generar una empatía con el paciente, debe darse una información clara

acerca de las posibilidades terapéuticas, deben evitarse las amenazas o las falsas promesas, ya que esto perjudica la relación terapéutica. La actitud debe ser tranquilizadora pero con firmeza y seguridad; usar un tono de voz neutro favorece la comunicación. Debe considerarse la posibilidad de ofrecer medicación sedante por vía oral o parenteral, durante la contención verbal (1).

Aunque en la literatura se encuentra poca evidencia referente a la seguridad y eficacia de este tipo de medidas de contención (3), constituye una estrategia para el manejo de la agitación psicomotora, predominantemente en el área de urgencias. Debido a que se usan específicamente para el control del episodio agudo, deben ser llevadas a cabo solo con las indicaciones señaladas y por un período corto. Debe ajustarse el esquema terapéutico farmacológico, previendo la aparición de una nueva agitación psicomotora en el paciente, que debe permanecer en urgencias en tratamiento, para evitar inmovilizaciones prolongadas, puesto que conllevan riesgos para el paciente, tanto físicos como para la recuperación de su condición mental.

No se debe perder de vista que las causas de la agitación psicomotora son diversas; y aunque el enfoque inicial sea la contención mecánica, el abordaje terapéutico debe ir dirigido a tratar la causa (1).

Para el abordaje del paciente agitado se tienen en cuenta los siguientes aspectos fundamentales: seguridad, intervención verbal, contención física y contención farmacológica (1).

Es imprescindible garantizar la seguridad del personal, del paciente, de sus familiares y del entorno. Debe contarse con el personal suficiente para el abordaje; la literatura habla de un equipo mínimo de cinco personas (1). La presencia del personal de seguridad de la institución es importante para proteger el entorno, ya que el actuar del paciente agitado es impredecible; deben identificarse las posibles desventajas que se encuentren en el ambiente (objetos con los que se puede lesionar el paciente o lesionar a otros, o barreras de la infraestructura del lugar). Es útil identificar una vía de evacuación, así como las entradas y salidas del lugar, con el fin de preservar la seguridad del personal; es aconsejable mantener una distancia de seguridad, no permitir que el paciente se coloque entre el personal y la ruta de evacuación ni darle la espalda al paciente (1).

La contención física, como se ha mencionado, debe considerarse como último recurso; sin embargo, puede constituir la primera intervención en casos de agitación grave o con riesgo inminente tanto de heteroagresividad como de autoagresividad (1).

En todos los casos debe informarse al paciente que se le va a practicar la contención física explicando el motivo, dejando claro que es una intervención terapéutica y no un castigo. Siempre debe explicarse al paciente el procedimiento que se va a realizar y cuáles son las opciones terapéuticas disponibles según

sea el caso. En condiciones ideales, el paciente debe conocer con anterioridad los motivos de su estancia hospitalaria, así como el protocolo por seguir si se presenta un episodio de agitación o una conducta violenta (4) (24). Aunque en muchos casos la contención física se dará como primera intervención al ingreso en el servicio de urgencias, siempre debe explicarse al paciente el procedimiento que se va a realizar, así su estado mental esté muy alterado.

El MD dirige la intervención, debe existir un plan específico en el cual cada persona toma una extremidad y otra la cabeza, se sujeta al paciente por las axilas con una mano empujando hacia arriba y por la muñeca con la otra mano empujando hacia abajo; se asegura la inmovilidad de las grandes articulaciones (hombros, codos, rodillas) y se protege todo el tiempo la cabeza. Para trasladarlo a la cama o camilla si el procedimiento se realizó en el piso, se sujetan las piernas a la altura de las rodillas y los brazos alrededor del codo, con apoyo bajo los hombros; en la cama o camilla se colocan los elementos para la sujeción en muñecas y tobillos. Si el paciente se encuentra muy agitado, puede colocarse una quinta sujeción a nivel del pecho. En la mayoría de protocolos se sugiere la posición decúbito supino, ya que permite mejor control y vigilancia del paciente. Si la inmovilización es prolongada, deben revisarse periódicamente las ataduras en busca de que el paciente no se lastime (1).

Muchos protocolos consideran que la contención física debe ser un paso previo y necesario a la contención farmacológica (1); sin embargo, se considera que la contención mecánica es una intervención estresante y generadora de ansiedad para el paciente, por lo que rara vez se usa una contención física sin realizarse simultáneamente la farmacológica, con un esquema de sedación, ya que protege al paciente del estrés generado por la contención mecánica y hace parte del abordaje de la agitación psicomotora. En términos generales, si la contención física está indicada, se acompaña de contención farmacológica.

Referencias apéndice 3.2

1. Gallego VF, Pérez EM, Aquilino JS, Angulo CC, Estarlich MCG. Manejo inicial del paciente agitado. Emergencias. 2009;21:121–32
2. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). Violence: The Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour in In-Patient Psychiatric Settings and Emergency Departments [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2005 [cited 2014 Feb 25]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55521/
3. Nelstrop L, Chandler-Oatts J, Bingley W, Bleetman T, Corr F, Cronin-Davis J, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of restraint and seclusion as interventions for the short-term

management of violence in adult psychiatric inpatient settings and emergency departments. Worldviews Evid-Based Nurs Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs. 2006;3(1):8–18.

4. Nelstrop L, Chandler-Oatts J, Cowl J, Field-Thorn J, Abbott-Butler P. The Experiences of Black Service Users in UK In-Patient Settings in Relation to the Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour (Supplement) [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2005 [cited 2014 Feb 25]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55906

Estrategias para la prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos

Formulación del problema

Preguntas clínicas

Pregunta 4.1. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para prevenir los efectos adversos agudos más frecuentes (acatisia, distonía, parkinsonismo, somnolencia y aumento de peso) por el uso de los antipsicóticos?

Pregunta 4.2. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para tratar los efectos adversos agudos (acatisia, distonía, parkinsonismo y aumento de peso) más frecuentes de los antipsicóticos?

Fundamentación

Los AP ofrecen un gran beneficio en la disminución de los síntomas agudos de esquizofrenia y en prevenir las recaídas de la enfermedad (1, 2). Uno de los temas de especial interés se refiere a la presentación de efectos adversos relacionados con el uso de estos medicamentos, efectos que a la vez son un factor importante en la aceptación y adherencia al tratamiento (3).

El perfil de efectos adversos de los AP puede afectar cualquier sistema del cuerpo y varía desde aquellos que pueden ser calificados como molestos hasta efectos potencialmente fatales (4).

Su mecanismo de acción básico es la habilidad de bloquear los receptores dopaminérgicos D2; se dividen en dos grupos según propiedades específicas de cada uno (5):

3. AP típicos (también llamados de primera generación o convencionales): bloquean los receptores de D2 cerebrales (5). Este grupo se puede dividir en dos: los de alta potencia –se caracterizan porque requieren dosis bajas de medicamentos, se asocian a poca sedación, hipotensión y pocos efectos anticolinérgicos, pero una alta prevalencia de SEP– y los de baja potencia –se asocian a pocos efectos extrapiramidales pero altas tasas de sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos– (6).

4. AP atípicos (también llamados de segunda generación), como grupo se observa que tienen cuatro mecanismos de acción principales (5):

4.1. Antagonismo dopaminérgico y serotoninérgico.
4.2. Antagonismo D2 con rápida disociación.
4.3. Agonismo parcial D2.
4.4. Agonismo parcial serotoninérgico en los receptores 5HT1A.

Hay también otras acciones farmacológicas –como el bloqueo de receptores histamínicos 1, bloqueo de receptores adrenérgicos alfa 1, bloqueo de receptores muscarínicos M3, entre otras, que son específicas de cada medicamento (5). Estos mecanismos farmacológicos explican también el perfil de efectos adversos que tiene cada uno.

Hay un amplio rango de efectos adversos observados con el uso de AP, dentro de los que se encuentran: SEP agudos (como distonía, acatisia, parkinsonismo y aquinesia), SEP crónicos (como disquinesia tardía), síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, sedación, alteraciones cognitivas, hipotensión arterial, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, aumento de peso, xerostomía, estreñimiento, leucocitosis o leucopenia, elevación transitoria de enzimas hepáticas, reacciones alérgicas dermatológicas, fotosensibilidad de la piel, urticaria, cambios corneales, glaucoma de ángulo estrecho, retinopatía pigmentaria, disfunción sexual, entre otros (6).

Los SEP ocurren hasta en el 75% de los pacientes tratados con AP típicos y en menos de la mitad de los pacientes tratados con AP atípicos. La sensación de malestar que provocan es una causa frecuente relacionada con poca adherencia al tratamiento farmacológico. Según el tiempo de aparición, los SEP se dividen en agudos —como la distonía, acatisia, parkinsonismo y aquinesia, que aparecen en las primeras semanas del tratamiento— y crónicos —en los que se encuentra la disquinesia tardía, que se asocia al uso prolongado de los medicamentos— (4).

Los efectos adversos agudos extrapiramidales más frecuentes por el uso de AP se describen a continuación:

- Acatisia: sensación interna que se puede presentar como intranquilidad, ansiedad, irritabilidad o impaciencia (7), asociada a una compulsión de movimiento constante; los síntomas más frecuentemente observados son el movimiento constante de las piernas mientras se está sentado o la imposibilidad de quedarse en un solo sitio. Es posiblemente el efecto adverso más molesto que se genera con el uso de AP (6); generalmente, aparece en las dos primeras

semanas del tratamiento, pero puede aparecer varios meses de finalizado el tratamiento; si este efecto perdura por más de tres meses, se considera que tiene un curso crónico (8).

- Distonía: contracciones musculares involuntarias, repetitivas, que pueden generar posturas extrañas; tiende a ocurrir durante la primera semana del tratamiento farmacológico y puede llegar a ser un evento fatal si involucra un espasmo laríngeo (6).
- Parkinsonismo: la aparición de síntomas como temblor en reposo de baja amplitud (3-6 ciclos por segundo) que puede aumentar o disminuir, rigidez en rueda dentada, enlentecimiento motor con disminución de las actividades motoras, que incluyen disminución de los movimientos corporales y de las expresiones faciales espontáneas (9).

Otros efectos adversos agudos relacionados con el uso de AP son:

1. Somnolencia: es un efecto frecuente causado por AP típicos a dosis altas, especialmente los de baja potencia, como clorpromazina o levomepromazina, y los atípicos, como quetiapina, clozapina y olanzapina-(10). La somnolencia puede ser temporal; se considera beneficiosa al inicio del tratamiento. Sin embargo, a largo plazo se puede confundir con enlentecimiento psicomotor o alteraciones cognoscitivas (6); puede promover menor actividad física, aumentando los riesgos cardiovasculares de estos pacientes (11).
2. Aumento de peso: hay varias definiciones para considerarlo como evento adverso. Una es el aumento de más de 5 kg en dos meses (6); otra es el aumento de más del 7% del peso al iniciar el tratamiento farmacológico (4). Este evento adverso varía según cada medicamento y según la susceptibilidad de cada paciente. Hay que prestarle atención porque se asocia a la disminución en la autoestima, a la estigmatización y a enfermedades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, enfermedad coronaria, entre otras (4).

En una revisión de la literatura hecha por Naber y colaboradores concluyeron que el bienestar subjetivo de los pacientes que están en tratamiento con AP es una variable evaluable y tiene relevancia en la adherencia al tratamiento (3). Hay evidencia sobre la relación entre los efectos adversos y percepción negativa de su condición (12). Las reacciones adversas afectan directamente la calidad de vida, causan estigma e influyen negativamente en la adherencia al tratamiento (13). Lo anterior hace que aunque los tratamientos sean muy efectivos, sus reacciones relacionadas también sean causa de abandono temprano de la prescripción, disminuyendo la eficacia del manejo psicofarmacológico.

Los efectos adversos, aquellos que se presentan durante la fase inicial del tratamiento, merecen especial atención, ya que su control podría ser definitivo para el compromiso de los pacientes con la terapia y la adherencia a largo plazo. Un estudio realizado por Robinson *et al*. (14) afirma que presentar síntomas tempranos de parkinsonismo fue el principal factor relacionado con discontinuar la

medicación antipsicótica, lo que se relacionó con aumento del riesgo de recaída (HR: 7,70 IC 95% 2,60; 22,77; $p < 0,001$).

Un estudio europeo patrocinado por la industria farmacéutica encontró que los efectos secundarios de los AP generaron un impacto económico considerable, en general, relacionados con la recaída de los síntomas secundarios a falta de adherencia al tratamiento, principalmente por pobre tolerancia de los fármacos (15).

Por otro lado, existen discrepancias en cuanto a las recomendaciones sobre la profilaxis de eventos adversos tempranos; hay referencias en contra, así como estudios que la recomiendan como regla general para los pacientes en fase inicial de tratamiento (16).

En conclusión, es importante considerar los eventos adversos porque pueden causar malestar al paciente, disminuir su calidad de vida y contribuir a una mala adherencia al tratamiento, lo que aumenta el riesgo de recaída, estigmatización por los cambios observados por otros y pueden generar morbilidad y mortalidad asociadas con su uso (4). Por lo tanto, se deben evaluar las estrategias para prevenir o tratar estos efectos adversos.

Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre las estrategias más adecuadas en Colombia basadas en la evidencia para prevenir o tratar los efectos adversos agudos del tratamiento farmacológico del adulto con diagnóstico de esquizofrenia.
Aspecto clínico	Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: prevención de los efectos adversos del manejo farmacológico.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental ambulatorios y hospitalarios.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con AP.
Alternativas identificadas	Anticolinérgicos (antihistamínicos de primera generación, biperideno, trihexifenidilo). Uso de dosis mínimas de los antipsicóticos. Ejercicio. Dieta. Combinación de alternativas. Anorexígenos. Estrategias para disminuir somnolencia. Comparados entre ellos, cuidado usual o placebo dependiendo del desenlace a prevenir o tratar.
Desenlaces críticos	Acatisia. Distonía aguda. Parkinsonismo. Aumento de peso. Somnolencia.
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo, 1 búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de realizar búsqueda de novo.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar publicaciones relevantes desde la fecha de incepción de cada una de las bases de Embase, Medline, Cochrane y BVS hasta agosto de 2013 (ver tabla 35). Se trató de una búsqueda de novo que solo incluyó RSL que hubieran evaluado los tratamientos o medidas de prevención de los efectos secundarios agudos más comunes de los AP que se presentan en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben este tipo de tratamiento.

Criterios de inclusión y de exclusión	Inclusión Población: adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Se incluyeron también estudios en los que además se analizaran pacientes con otras psicosis en las que recibieran manejo con AP (trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno afectivo bipolar). Exposición: anticolinérgicos (antihistamínicos de primera generación, biperideno, trihexifenidilo), uso de dosis mínimas, ejercicio, dieta, combinación de alternativas, anorexígenos, estrategias para disminuir somnolencia, cambio de medicamento. Comparación: entre las alternativas manejo usual o placebo. Desenlaces: prevención o control de acatisia, distonía aguda, parkinsonismo, aumento de peso, somnolencia. Idiomas: inglés, español, francés. Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas de la literatura Exclusión Estudios en pacientes con *delirium*, demencia, trastornos cognitivos, trastornos mentales secundarios; mujeres embarazadas; esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que traten específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.
Selección de estudios	Se encontraron 429 referencias, de las cuales se preseleccionaron quince títulos para apreciar, después de eliminar los duplicados. De los 16 artículos apreciados se incluyeron seis metaanálisis para la elaboración de la recomendación; se excluyeron diez referencias por deficiencias metodológicas o porque la información estaba duplicada. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "aceptable" o "alta calidad" de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.
Listado de estudios incluidos y excluidos	Incluidos Álvarez-Jiménez 2008 (17), Barnes 2004 (18), Björkhem 2010 (19), Caemmerer 2012 (20), Mukundan 2008 (21), Praharaj 2011 (22). Excluidos Anderson 2012 (23), Desmarais 2012 (24), Faulkner 2003 (25), Gabriele 2009 (26), Lee 2011 (27), Maayan 2010 (28), Megna 2011 (29), Newall 2012 (30), Seeman 2009 (31), Taylor 2009 (32).

Tabla 33. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: preguntas 4.1 y 4.2

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
Pubmed	((("secondary prevention"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[MeSH Terms]) AND "antipsychotic agents"[MeSH Terms]) AND ("parkinson disease, secondary"[MeSH Terms] OR "akathisia, drug-induced"[MeSH Terms] OR ("dystonic disorders"[MeSH Terms] OR "dystonia"[MeSH Terms]) OR "movement disorders"[MeSH Terms] OR "weight gain/drug effects"[Mesh Terms] OR "weight gain"[MeSH Terms] OR sedation[Text Word] OR somnolence[Text Word])) NOT (("dementia"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms]) OR ("delirium"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSHTerms])) AND "humans"[MeSH Terms]	("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "Review"[Publication Type])	Sin límites, hasta agosto de 2013	7/228
Embase	'secondary prevention'/exp OR 'therapy'/exp AND 'neuroleptic agent'/exp AND ('parkinson disease'/exp OR 'akathisia'/exp OR 'dystonia'/exp OR 'motor dysfunction'/exp OR 'weight gain'/exp OR 'somnolence'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND 'systematic review'/de AND [medline]/lim AND [embase]/lim NOT 'child'/exp AND 'psychosis'/exp NOT 'dementia'/exp	Systematic Reviews; Adult: 19+ years	Sin límites, hasta agosto de 2013	11/ 177
Cochrane	((("secondary prevention"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[MeSH Terms]) AND ("antipsychotic agents"[MeSH Terms]) AND ("parkinson disease, secondary"[MeSH Terms] OR "akathisia, drug-induced"[MeSH Terms] OR ("dystonic disorders"[MeSH Terms] OR "dystonia"[MeSH Terms]) OR "movement disorders"[MeSH Terms] OR "weight gain/drug effects"[Mesh Terms] OR "weight gain"[MeSH Terms] OR sedation[Text Word] OR somnolence[Text Word])) NOT (("dementia"[MeSH Terms] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms]) OR ("delirium"[MeSH Terms]))	Adult: 19+ years	Sin límites, hasta agosto de 2013	2/24

Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

Se encontró evidencia sobre la prevención y el manejo de la ganancia de peso con medidas farmacológicas, no farmacológicas y con estrategias de cambio de antipsicótico. Adicionalmente, se encontró información sobre el manejo farmacológico de la acatisia. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Prevención de ganancia de peso

Los metaanálisis considerados para la generación de las recomendaciones evaluaron estrategias tanto para la prevención de ganancia de peso en pacientes que reciben AP como estrategias para pérdida de peso en esta población.

Para la prevención de ganancia de peso inducida por AP se obtuvo evidencia de dos metaanálisis (17, 20). Concluyeron que estrategias basadas en terapia cognitivocomportamental, la consejería nutricional y la combinación de estrategias nutricionales con ejercicio comparadas con el manejo usual son más efectivas para la prevención de ganancia de peso y el aumento del IMC (tabla 36 y tabla 37). La duración de las intervenciones estuvo entre ocho semanas y seis meses con seguimientos hasta de 72 semanas. La calidad de la evidencia para estas intervenciones fue moderada

Tabla 34. Resumen de la evidencia sobre prevención de ganancia de peso con el uso de AP

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Álvarez-Jiménez 2008 (17) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Intervenciones para manejo de peso[a] frente a terapia usual	4	Intervención: 95 Control: 87	Disminución de peso en kg	**DMP: -3,05 (-4,16; -1,94)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

[a]: *Consejos nutricionales por nutricionistas, ejercicio, psicoterapia.*

Resultados en negrilla son significativos.

Tabla 35. Resumen de la evidencia sobre uso de terapias no farmacológicas comparadas con tratamiento usual o no tratamiento para la prevención de la ganancia de peso secundario a AP

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Caemmerer 2012 (20) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Terapias no farmacológicas[a] frente a tratamiento usual o no tratamiento	6	Intervención: 168 Control: 156	Cambio de peso en kg con respecto al basal	**DM: -3.23 (-4.41; -2.04)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		5	Intervención: 158 Control: 148	Diferencia en el IMC	**DM: -0.96 (-1.62; -0.31)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

[a]: *Terapia cognitivo conductual, consejería nutricional, nutrición más ejercicio, nutrición y psicoeducación.*

Resultados en negrilla son significativos.

Pérdida de peso con cambio de antipsicótico

Otra estrategia para el manejo de la ganancia de peso con el uso de AP en pacientes con esquizofrenia consiste en el cambio de manejo de AP con riesgo conocido de incremento de peso a otros más seguros desde el punto de vista metabólico. Un metaanálisis (21) evaluó esta alternativa y encontró disminución estadísticamente significativa del tanto del peso como del IMC al cambiar olanzapina por aripiprazol. No se encontró efecto al cambiar olanzapina por quetiapina (tabla 38). El estudio no logró demostrar diferencias en la circunferencia abdominal con esta estrategia. La calidad de la evidencia fue baja para la mayoría de las comparaciones, excepto para el resultado del IMC obtenido en el cambio de la olanzapina por aripiprazol que fue moderada.

Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de personas con incremento de peso comparando el uso de aripiprazol frente a la descontinuación del antipsicótico o la disminución de este durante dos semanas, como se observa en la tabla 39 y la calidad de la evidencia fue baja.

Tabla 36. Resumen de la evidencia sobre pérdida de peso con cambio de antipsicótico

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Mukundan 2008 (21) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Uso de aripiprazol frente a uso de olanzapina	1	Intervención: 81 Control: 77	Disminución de peso en kg	**DM: -3,21 (-9.03; -2,61)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
		1	Intervención: 8 Control: 28	Número de personas con aumento del IMC	**RR: 0,28 (0,13; 0,57)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		1	Intervención: 60 Control: 63	Número de personas con aumento de circunferencia abdominal	RR: 0.92 (0,76; 1,11)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Uso de quetiapina frente a uso de olanzapina	1	Intervención: 61 Control: 68	Disminución de peso en kg	DM: -1,77 (-3,93; 0,39)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		1	Intervención: 61 Control: 68	Promedio de cambio del IMC	DM: -0.52 (-1,26; 0,22)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Resultados en negrilla son significativos.

Tabla 37. Resumen de la evidencia sobre manejo de ganancia de peso con cambio de aripiprazol frente a otras estrategias con AP

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Mukundan 2008 (21) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Uso de aripiprazol frente a discontinuación de antipsicótico	1	Intervención: 3 Control: 5	Número de personas con aumento de más del 7% de peso sobre su línea de base	RR: 0,61 (0,15; 2,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Uso de aripiprazol frente a titulación y disminución de antipsicótico actual durante dos semanas	1	Intervención: 3 Control: 3	Número de personas con aumento de más del 7% de peso sobre su línea de base	RR: 0,99 (0,2; 4,79)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Pérdida de peso con estrategias no farmacológicas

Se evaluaron estrategias para lograr pérdida de peso en pacientes que se encuentran en tratamiento con AP. Se demostró que las intervenciones para el manejo del peso, los abordajes psicoterapéuticos y la asesoría nutricional son más eficaces que el manejo usual (17). Se tuvieron en cuenta como desenlaces tanto la disminución en el peso como la disminución del IMC. La calidad de la evidencia en este estudio se calificó entre moderada y alta (tabla 40).

Pérdida de peso con otras estrategias farmacológicas

El incremento de peso producido por los AP con frecuencia se acompaña de incremento en la resistencia a la insulina, hiperglicemia y disfunción metabólica. Se ha planteado que la metformina, gracias a su capacidad para inhibir la síntesis hepática de glucosa y disminuir la resistencia a la insulina, podría ser útil para contrarrestar los efectos metabólicos de los AP en pacientes sin diabetes.

Dos metaanálisis buscaron evaluar la efectividad de esta estrategia farmacológica para la pérdida de peso inducida por AP (19, 20). En ellos se demostró que la pérdida de peso en promedio con el uso de la medicación puede estar alrededor del 4,8% del peso inicial. Este es un efecto moderado que puede lograrse con cambios en el estilo de vida, a pesar de que la metformina no está aprobada para pacientes sin diabetes y no está exenta de producir efectos secundarios.

Uno de los metaanálisis evaluó el efecto de la metformina en pacientes que específicamente estuvieran en manejo con olanzapina (22), comparó el efecto del medicamento con placebo y encontró una pérdida de peso del 5% del peso inicial con el uso de metformina y una reducción estadísticamente significativa del 1,8% en el IMC (tabla 41). No se encontraron diferencias significativas en el perímetro abdominal con la intervención. Este estudio está limitado por el pequeño número de estudios incluidos que no permitió la evaluación de sesgo de publicación.

Tabla 38. Resumen de la evidencia sobre manejo no farmacológico frente a manejo usual para pérdida de peso

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Álvarez-Jiménez 2008 (17) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Intervenciones para el manejo del peso[a] frente a terapia usual	6	Intervención: 158 Control: 142	Disminución de peso en kg	**DMP: -2,32 (-3,10; -1,54)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		9	Intervención: 225 Control: 196	Disminución de peso en kg en sujetos con esquizofrenia crónica	**DMP: -2,54 (-3,20; -1,87)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		1	Intervención: 28 Control: 33	Disminución de peso en kg en sujetos con psicosis de inicio reciente	**DMP: -2,80 (-4,93; -0,67)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Uso de terapias psicológicas para manejo de peso frente a terapia usual	5	Intervención: 117 Control: 91	Disminución de peso en kg con terapia individual	**DMP: -2,94 (-3,79; -2,08)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		5	Intervención: 136 Control: 138	Disminución de peso en kg con terapia de grupo	**DMP: -2,09 (-3,05; -1,92)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		6	Intervención: 158 Control: 150	Disminución de peso en kg con TCC	**DMP: -2,14 (-2,98; -1,30)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Uso de consejería nutricional frente a terapia usual	4	Intervención: 95 Control: 79	Disminución de peso en kg	**DMP: -3,12 (-4,10; -2,14)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Caemmerer 2012 (20) Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Terapias no farmacológicas[b] frente a tratamiento usual o no tratamiento	9	Intervención: 205 Control: 192	Disminución de peso en kg	**DM: -3.04 (-4,03; -2,21)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		10	Intervención: 246 Control: 240	Cambio en el IMC	**DM: -0,89 (-1,59; -1,18)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

[a]: *Consejos nutricionales por nutricionistas, ejercicio, terapia con psicología*

[b]: *Terapia cognitivo conductual, consejería nutricional, nutrición más ejercicio, nutrición y psicoeducación.*

Resultados en negrilla son significativos.

Tabla 39. Resumen de la evidencia sobre el uso de otras estrategias farmacológicas para el manejo de la ganancia de peso secundaria a AP

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Björkhem 2010 (19)/ Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Uso de metformina frente a uso de placebo para el aumento de peso por AP	5	Intervención: 129 Control: 135	Porcentaje de cambio de peso en kg con respecto al basal	**DM: -4,82 (-7,99; -1,65)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
		3	Intervención: 79 Control: 84	Porcentaje de cambio de peso en kg con respecto al basal en hispanos	**DM: -2,00 (-3,30; -0,70)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Praharaj 2011 (22)/ Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Uso de metformina frente a uso de placebo para el aumento de peso por olanzapina	4	Intervención: 105 Control: 105	Cambio de peso en kg a las 12 semanas	**DM: -5,02 (-6,10; -3,93)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		4	Intervención: 105 Control: 105	Cambio en cm de la circunferencia abdominal con respecto al basal	DM: -1,42 (-3,13; 0,29)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		4	Intervención: 105 Control: 105	Cambio en el IMC a las 12 semanas	DM: -1,82 (-2,19; -1,44)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Resultados en negrilla son significativos.

Acatisia inducida por neurolépticos

La acatisia es uno de los más comunes y molestos efectos adversos de los AP que se pueden presentar en la fase aguda del tratamiento. Su prevalencia está entre el 20% y el 75% de los pacientes que reciben neurolépticos. La acatisia se caracteriza por una sensación subjetiva de inquietud, disforia y la imposibilidad del paciente para permanecer quieto. Se presume que su origen está relacionado con disminución en la transmisión dopaminérgica causada por bloqueo dopaminérgico D2 (18).

Una de las medidas terapéuticas propuestas para su manejo es el uso de betabloqueadores de acción central bajo la hipótesis de que estos antagonizan los efectos inhibitorios en el área tegmental ventral, que es el origen de las vías mesolímbica y mesocortical, lo que mejoraría la transmisión dopaminérgica. Un metaanálisis buscó evaluar la efectividad clínica de los betabloqueadores de acción central para el manejo de la acatisia inducida por neurolépticos (18).

Cumplieron los criterios de inclusión tres ensayos clínicos con seguimiento entre 48 y 72 horas, en los que se comparó el uso de betabloqueadores frente a placebo para el control de la acatisia. Como se observa en la tabla 42, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la reducción de síntomas en los dos grupos. Los resultados del estudio están limitados por la escasa evidencia con muy pequeño tamaño de muestra. La calidad de esta evidencia se calificó como baja (18).

Dos de los estudios incluidos no presentaron información sobre eventos adversos; en el estudio restante no se observó presencia de efectos adversos.

Tabla 40. Resumen de la evidencia sobre el tratamiento de la acatisia inducida por neurolépticos

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Barnes 2004 (18) Metaanálisis de ECA	Uso de betabloqueadores frente a placebo	1	Intervención: 6 Control: 5	No reducción del 50% de los síntomas	RR 1,4 (0,59; 1,83)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		1	Intervención: 6 Control: 4	Sin cambio o empeoramiento de los síntomas según escala Simpson-Angus	RR 0,22 (0,03; 1,45)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		1	Intervención: 10 Control: 10	Número de eventos adversos	-	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Formulación de las recomendaciones

Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Para la elaboración de las recomendaciones con respecto a la prevención y manejo de los efectos secundarios de los AP se encontró evidencia únicamente para el manejo del aumento de peso y para el manejo de acatisia, lo que permitió al GDG la generación de recomendaciones específicas para estos temas. Para los demás efectos secundarios considerados se realizó consenso de expertos. Como se mostró en las tablas de resumen, la calidad de la evidencia se calificó en general entre baja y moderada, lo que fue tenido en cuenta para la generación de las recomendaciones.

Las recomendaciones sobre distonía y parkinsonismo fueron elaboradas por consenso de expertos. En estos temas las estrategias tradicionalmente usadas han sido efectivas y no se ha desarrollado investigación específica alrededor del tema.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada medicamento y las consideraciones de los pacientes. En una amplia discusión el GDG determinó la pertinencia de cada una de las recomendaciones formuladas y su fortaleza. Se determinaron por consenso las recomendaciones 4.6 a 4.10 debido a la ausencia de evidencia.

i. Consideración de beneficios y riesgos

Los riesgos asociados a las estrategias no farmacológicas —como la psicoterapia, el ejercicio y la asesoría nutricional para la pérdida de peso— fueron considerados como mínimos, con costos reducidos, y sus beneficios fueron significativos, lo que aportó en la discusión para la generación de las recomendaciones.

Con respecto al cambio de antipsicótico para el manejo de sobrepeso, la evidencia se limitó a un único antipsicótico. La fuerza de esta recomendación se consideró como débil.

Sobre el uso de metformina, el GDG consideró dejarla como manejo de segunda línea cuando las medidas no farmacológicas no dan resultado. Lo anterior en consideración de los riesgos y efectos secundarios del uso de una medicación adicional para el manejo del peso, lo que también puede disminuir la adherencia al tratamiento.

Los estudios que evaluaron la acatisia no encontraron evidencia de su utilidad, lo que fue tenido en cuenta para la generación de la recomendación.

ii. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la reunión para generación de recomendaciones se contó con la participación de delegados de la ACPEF; sus aportes fueron tenidos en cuenta para la generación de recomendaciones. Hicieron énfasis en la importancia de la somnolencia como efecto secundario de muchos de los AP, efecto del que llamativamente no se ha desarrollado investigación en la literatura.

iii. Recomendaciones

Recomendaciones para la prevención y el tratamiento del aumento de peso

Recomendación 4.1. En el adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta incremento de peso por encima del límite de IMC de 25 kg/m^2 secundario al uso de AP, se recomienda acompañamiento psicoterapéutico y por nutricionista para el manejo del sobrepeso.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.2. Para pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con sobrepeso a quienes se les haya realizado una intervención para manejo de peso y no hayan respondido a esta terapia, se sugiere considerar el inicio de metformina.

Recomendación débil.

Recomendación 4.3. Para pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con sobrepeso a quienes las estrategias de 4.1 y 4.2 no hayan dado resultado, se sugiere el cambio en el manejo antipsicótico a uno de menor riesgo de presentar incremento de peso.

Recomendación débil.

Recomendaciones para el tratamiento de la acatisia

Recomendación 4.4. No se recomienda prescribir beta bloqueadores para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.5. Para el tratamiento de la acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere la disminución de la dosis del antipsicótico e iniciar manejo con benzodiacepinas tipo lorazepam.

Recomendación débil.

Recomendaciones para el tratamiento de la distonía aguda

Recomendación 4.6. Para el tratamiento de la distonía inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere la utilización de biperideno 5 mg IM o trihexifenidilo 5 mg por vía oral en caso de presentar distonía aguda secundaria a antipsicóticos.

Recomendación débil.

Recomendaciones para el tratamiento del parkinsonismo

Recomendación 4.7. Para el tratamiento del parkinsonismo inducido por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, se recomienda disminuir la dosis del antipsicótico.

Recomendación fuerte.

Recomendación 4.8. Para el tratamiento del parkinsonismo inducido por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, considere el uso de 2 a 4 mg/día de biperideno o de difenhidramina 50 mg una vez al día.

Recomendación débil.

Recomendaciones generales para el tratamiento de efectos adversos extrapiramidales

Recomendación 4.9. Si el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia presenta efectos extrapiramidales que no mejoran a pesar las intervenciones recomendadas (4.6 a 4.9), se recomienda el cambio de antipsicótico.

Recomendación fuerte.

iv. Requisitos estructurales

Para que el paciente con esquizofrenia reciba atención adecuada para la prevención y el manejo de los efectos secundarios más comunes por el consumo de AP, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Equipo de salud mental entrenado que incluya la participación de psiquiatría, psicología y nutrición.
- Personal que brinde entrenamiento a MD generales y familiares para la identificación y el manejo inicial de los efectos secundarios de los AP.
- Personal que brinde entrenamiento al equipo de salud en la ejecución de medidas no farmacológicas y farmacológicas para el manejo de efectos secundarios de los AP.
- Red de referencia y contrarreferencia para conducción del paciente.
- Disponibilidad del suministro de los medicamentos recomendados en las estrategias farmacológicas para el manejo de los efectos secundarios.

v. Recomendaciones de investigación

Se encontró vacío en la evidencia con respecto al manejo farmacológico de la acatisia, por lo que se consideró pertinente proponer estudios en los que se evalúe la efectividad de medidas, como la reducción de dosis y el uso conjunto de benzodiacepinas u otros medicamentos para su manejo.

Otro efecto secundario muy relevante desde la perspectiva del paciente es la somnolencia inducida por AP, la cual puede ser útil en las fases agudas de la enfermedad, pero que en el manejo a largo plazo compromete seriamente la adherencia, por lo que es pertinente la investigación en la búsqueda de estrategias efectivas para controlarla.

También se requieren ensayos clínicos que evalúen el efecto del ejercicio para prevenir el aumento y la disminución de peso en adultos con esquizofrenia.

Referencias

1. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jun;60(6):553—64.
2. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012 Jun 2;379(9831):2063—71.
3. Naber D, Karow A, Lambert M. Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2005;(427):29—34.
4. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21(11):911—36.
5. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2008. 1135 p.
6. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 8:5—11; discussion 12—13.
7. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov A 3rd, Assunção-Talbott S. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2009 May;70(5):627—43.
8. Miller CH, Fleischhacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp. 2000 Jan;22(1):73—81.
9. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. J Psychiatr Pract. 2007 Jan;13(1):13—24.
10. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(Suppl 2):3—7.
11. Sharif Z. Overview of Safety and Tolerability of Atypical Antipsychotics Used in Primary Care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5(Supplement 3):14—21.
12. Hwang SS-H, Jung DC, Ahn YM, Kim SH, Kim YS. The effects of psychopathology on subjective experience of side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2010 Mar;25(2):83—90.
13. Peuskens J. Clinical effectiveness in adults with chronic schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2004 Nov;14:S453—S459.
14. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999 Mar;56(3):241—7.

15. Bobes J, Cañas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Dec;28(8):1287—97.
16. Dhavale HS, Pinto C, Dass J, Nayak A, Kedare J, Kamat M, et al. Prophylaxis of antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in east Indians: cultural practice or biological necessity? J Psychiatr Pract. 2004 May;10(3):200—2.
17. Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2008 Aug;193(2):101—7.
18. Barnes TR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 1996 [cited 2013 Oct 21]; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001946.pub2/abstract
19. Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2011 Mar;25(3):299—305.
20. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. Schizophr Res. 2012 Sep;140(1-3):159—68.
21. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD006629.
22. Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2011 Mar;71(3):377—82.
23. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. Metab Brain Dis. 2012 Jun;27(2):113—9.
24. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? J Psychopharmacol Oxf Engl. 2012 Sep;26(9):1167—74.
25. Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Acta Psychiatr Scand. 2003 Nov;108(5):324—32.
26. Gabriele JM, Dubbert PM, Reeves RR. Efficacy of behavioural interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. Obes Rev. 2009;10(4):442—55.
27. Lee YJ, Jeong JH. A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics. J Clin Pharm Ther. 2011 Oct;36(5):537—45.

28. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of Medications Used to Attenuate Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychopharmacology. 2010 Jun;35(7):1520—30.
29. Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Herrera Rojas M. Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2011 May;23(2):131—40.
30. Newall H, Myles N, Ward PB, Samaras K, Shiers D, Curtis J. Efficacy of metformin for prevention of weight gain in psychiatric populations: a review. Int Clin Psychopharmacol. 2012 Mar;27(2):69—75.
31. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. Schizophr Bull. 2009 Sep;35(5):937—48.
32. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov;52:S13—19.

Tratamiento psicofarmacológico para el mantenimiento del paciente adulto con esquizofrenia

Formulación del problema

Preguntas clínicas

Pregunta 5.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico que mejor previene la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia?[18]

Fundamentación

La esquizofrenia es una enfermedad crónica con un patrón de recaídas (1); estas se asocian con un peor pronóstico clínico, deterioro funcional y una peor respuesta al tratamiento (2). Se ha dicho que el 20% de los pacientes después un primer episodio psicótico no recaerán y el 80% lo hará en un lapso de cinco años, siendo la suspensión de la medicación el factor asociado más importante para este fenómeno (2). En cohortes con quince años de seguimiento se ha reportado la presencia de un solo episodio solo en el 12% de los sujetos y remisión completa de síntomas hasta en un 27% de los participantes (1). Además, es importante considerar que las personas con esquizofrenia tienen un alto riesgo de suicidio y un grupo de ellos presentan un curso crónico de síntomas activos (1).

Entre los factores asociados a las recaídas se han descrito los siguientes: un menor tiempo de enfermedad, presencia de conductas violentas, uso de estabilizadores del ánimo y el abuso de sustancias psicoactivas; y los factores protectores descritos son: un buen funcionamiento social y cognoscitivo y el uso de AP (3,4).

Por la historia natural de la enfermedad hay que considerar la posibilidad de que la respuesta a la medicación no sea siempre completa, se ha afirmado que tiende a ser mejor en los primeros años de la enfermedad y que en algunas ocasiones la presencia de síntomas no interfiere en el proceso de recuperación (5).

---

[18] En el proceso de elaboración del protocolo y formulación de la recomendación, la pregunta original tenía entre los desenlaces las siguientes palabras: "...***mantiene al paciente con menos síntomas negativos".*** Fue modificada y se excluyó porque se priorizaron los desenlaces críticos para la toma de decisiones y este desenlace fue excluido de entre los prioritarios.

En relación con la carga de la enfermedad, la esquizofrenia genera discapacidad moderada a severa en más del 25% de los casos, frecuentemente una carga emocional y económica para sus cuidadores y representa un costo social considerable (6), encontrándose dentro de las diez enfermedades que causan más discapacidad (5).

Por otro lado, se puede sospechar variabilidad en el tratamiento farmacológico durante el transcurso de la enfermedad, pues es frecuente que se hagan cambios de la medicación formulada (5). Entre las enfermedades mentales, el diagnóstico de esquizofrenia es el principal predictor de polifarmacia (7), en la cual se ha documentado que los pacientes inician con una sola prescripción y esta cambia o se adicionan otros AP en el 18% de los casos durante los primeros dos años de tratamiento (8), pero puede llegar a ser del 50% durante el transcurso de la enfermedad en algunos prácticas clínicas (9) y del 70% si se incluyen estabilizadores del ánimo, antidepresivos o ansiolíticos (10). Dentro de los motivos posibles para el uso de estos esquemas se encuentran: falta de respuesta, efectos adversos, síntomas afectivos, ausencia de introspección, conductas violentas, etc.

Por esta razón es necesaria la implementación de intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas de forma temprana que apunten a la máxima recuperación, disminuir la carga de enfermedad tanto para los pacientes, sus cuidadores y la sociedad.

Dado que no se conocen los predictores específicos que indiquen cuáles pacientes se beneficiarían del uso continuo de la medicación, se requiere evaluar cuál es la efectividad de la intervención en esta modalidad. También es importante conocer las estrategias farmacológicas más apropiadas para la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos y que mantengan al paciente con la mejor calidad de vida posible.

Una vez instaurado el tratamiento es menos claro por cuánto tiempo es necesario continuarlo si un paciente ha estado libre de crisis, pues los estudios publicados sobre la fase de mantenimiento varían en duración del seguimiento entre seis meses y cuatro años (5), por lo que es igualmente relevante considerar su duración.

Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre las estrategias del manejo farmacológico más adecuadas en Colombia basadas en la evidencia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis y estable).
Aspecto clínico	Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis y estable).
Usuarios	Psiquiatras, MD generales, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales y el equipo de salud involucrado en el tratamiento de personas con esquizofrenia.
Escenario	Tratamiento psicofarmacológico ambulatorio.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis y estable).
Alternativas identificadas	Amisulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sulpiride, trifluoperazina, ziprasidona y zotepina. Comparados entre ellos y con placebo.
Desenlaces críticos	Críticos Prioritarios para la toma de decisiones • Recaídas o recurrencias • Hospitalizaciones o rehospitalizaciones • Efectos adversos (evaluados en el protocolo de recomendación número 2) Otros desenlaces críticos por evaluar si hay evidencia disponible para la fase mantenimiento (en orden de relevancia[19]) • Funcionamiento social • Síntomas psicóticos positivos • Síntomas psicóticos negativos • Recuperación • Suicidio Importantes • Calidad de vida • Abandono por cualquier causa

[19] La organización de los desenlaces está hecha de acuerdo con la votación; se consideraron críticos aquellos en los que el 70% del grupo o más coincidía con la selección. Considerando las limitaciones de la evidencia para esta fase de la enfermedad, el GDG decidió tomar los tres desenlaces en los que hubo completo acuerdo como prioritarios para la toma de decisiones.

	• Abandono por efectos adversos • Estatus ocupacional
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1, búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con esta pregunta de la guía de NICE 82 (5).	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase, BVS y Cochrane para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta junio de 2013. De acuerdo con la guía metodológica, se buscaron en una primera fase revisiones sistemáticas de la literatura que actualizaran la revisión sistemática de la guía fuente y en una segunda fase se procedió a realizar búsquedas para la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se llevó a cabo una búsqueda de novo para la asenapina y para otras comparaciones directas que no aparecían registradas en los metaanálisis. Para la búsqueda de efectos adversos se hizo una búsqueda complementaria de estudios observacionales tipo cohorte para la actualización de la evidencia (ver tabla 43).
Criterios de inclusión y de exclusión	<u>Inclusión</u> Población: pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Exposición: AP incluidos en las alternativas preestablecidas por el GDG. Comparación: placebo y entre ellos. Desenlaces: los críticos de cada pregunta. Idiomas: español, inglés, francés. Tipos de estudio: metaanálisis, RSL, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes (para los desenlaces de efectos adversos). Tiempo: resultados de seguimientos a largo plazo (mayor a 24 semanas) o estudios de mantenimiento en pacientes con fase aguda resuelta. <u>Exclusión</u> Trastorno afectivo bipolar; psicosis afectivas; demencia; reportes conjuntos de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme), de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.
Selección de estudios	Se encontraron 1.473 referencias de las diferentes búsquedas del proceso de tamización, el cual incluyó la eliminación de duplicados; se seleccionaron 60 artículos para apreciar: 38 metaanálisis y revisiones sistemáticas, siete ECA y quince estudios de cohorte. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “aceptable” o “alta calidad” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Además, para los

	metaanálisis se seleccionó la versión más actualizada para cada comparación y desenlaces evaluados. De las 60 referencias de artículos apreciados se incluyeron diez títulos que corresponden a nueve metaanálisis (uno de ellos tiene dos referencias), cuatro artículos de ECA y cuatro estudios de cohortes para la elaboración de la recomendación, y se excluyeron 42 referencias por deficiencias metodológicas, por no tener comparaciones cabeza a cabeza entre AP, por irrelevancia para la pregunta o por información ya contenida en otras revisiones sistemática más actualizadas o de mejor calidad. La revisión sistemática de NICE 82 no fue incluida entre los estudios porque los metaanálisis más recientes incluían los estudios considerados y actualizaban la evidencia.
Listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos	<u>Incluidos</u> <u>Metaanálisis</u> Abou-Setta 2012 y Hartling 2012 (complementarios del mismo reporte) (11, 12), Khanna 2013 (13), Kishimoto 2013 (14), Komossa 2009 ziprasidona (15), Komossa 2010 amisulprida (16), Komossa 2010 olanzapina (17), Komossa 2010 quetiapina (18), Leucht 2012 (19), Uchida 2011 (20). <u>ECA</u> Addington 2009 (21), Gaebel 2011 (22), Kane 2011 (23), Strom 2011 (24) (los resultados de los desenlaces de este estudio están descritos en el protocolo de la recomendación para la pregunta 2.2 sobre efectos adversos y no se van a presentar en este protocolo). <u>Cohortes</u> Nielsen 2010 (25), Novick 2009 (26), Ozeki 2010 (27) (los resultados de los desenlaces de estos estudios están descritos en el protocolo de la recomendación para la pregunta 2.2 sobre efectos adversos y no se van a presentar en este protocolo). <u>Excluidos</u> <u>Por calidad</u> Adrianzen 2008 (28), Bai 2011 (29), Brauer 2011 (30), Bushe 2012 (31), Emsley 2008 (32), Guilera 2009 (33), Hsu 2011 (34), Jerrel 2010 (35), Jin 2013 (36), Kamble 2012 (37), Klemp 2011 (38), Kryzhanovskaya 2012 (39), Lewis 2006 (40), Nuss 2010 (41), Ruberg 2011 (42), Smith 2008 (43), Tenback 2010 (44). <u>Por información ya considerada en otro estudio más reciente o de mejor calidad o reporte duplicado</u> Asenjo Lobos 2008 (45), Buchanan 2012 (46), Gilbody 2000 (47), Leucht 2009 (AP contra placebo) (48), Rummel 2010 (49), Rummel 2012 (50), Mota Neto 2009 (51), Soares 2013 (52), Leucht 201220 (53). <u>Por no presentar comparaciones cabeza a cabeza entre AP</u> Bhattacharjee 2010 (54), Essali 2010 (55), Suttajit 2013 (56), Wu 2006 (57).

[20] La publicación de Lancet está duplicada con la de Cochrane; se escogió la segunda por tener información más detallada.

	La información de los desenlaces no era relevante para la pregunta Leucht 2009 (haloperidol frente a clorpromazina) (58), Marques 2004 (59), Mittal 2013 (60), Ray 2009 (61), Sivaraman 2010 (62), Soares 2010 (63), Subramanian 2010 (64), Swartz 2007 (65), Tilhonen 2009 (66), Ulcickas 2010 (67). No hay información separada de los estudios de acuerdo con su duración Leucht 2009 (entre AP de segunda generación) (68), Leucht 2009 (primera frente a segunda generación) (69).

Tabla 41. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: Pregunta 5.1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
EMBASE	'schizophrenia'/exp AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) NOT('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND ([English]/lim OR [French]/lim OR [Portuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND [embase]/lim	2008-7/06/2013	9/138
PUBMED	("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh]) AND ("Recurrence"[Mesh] OR "treatment outcomes" [Mesh] OR "recovery of function"[Mesh] OR recovery (text) OR response (text) OR remission (text) OR treatment failure [Mesh] OR adverse events (text) OR patient dropouts [Mesh] OR drug toxicity [Mesh]) NOT ("bipolar disorder" [Mesh] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh])	Meta-analysis Adults	2008-06/2013	7/31
Cochrane	"schizophrenia" in title abstract keywords and "antipsychotic drug" in title abstract keywords (Word variations have been searched)	Meta-analysis	Hasta 17/06/2013	21/94
LILACS (BVS Salud)	(schizophrenia) AND ((treatment outcomes) OR (recurrence) OR (responde) OR (recovery) OR (remission) OR (adverse events) OR (drug toxicity) OR (patient dropout)) not ((bipolar disorder) OR (dementia))	db ("IBECS" OR "LILACS" OR "MedCarib" OR "INDEXPSI") AND limit:("humans") AND la:("en" OR "fr" OR "es")	2008 a 06/2013	1/5
PUBMED (para actualización de efectos adversos)	(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])) AND ("antipsychotic"[All Fields] OR ("Antipsychotic A(((((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])) AND	Adultos	1/07/2008 11/07/2013	17/269

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	("antipsychotic"[All Fields] OR ("Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents"[Pharmacological Action] OR "Tranquilizing Agents"[Mesh] OR "Phenothiazines"[Mesh] OR "Butyrophenones"[Mesh]))) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "cohort"[All Fields])) AND (("adverse effects"[Subheading] OR "drug toxicity"[All Fields]) OR "adverse event"[All Fields]))			
PUBMED (para comparaciones específicas que requerían búsqueda de novo)	Haloperidol[Mesh] AND "Trifluoperazine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Haloperidol"[Mesh] AND "Chlorpromazine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) Haloperidol[Mesh] AND paliperidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Haloperidol"[Mesh] AND "zotepine"[Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND aripiprazole AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND "Clozapine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND ziprasidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) paliperidone AND zotepine AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) aripiprazole AND "Clozapine"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])	AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	Hasta 12/07/2013	24/83

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	aripiprazole AND zotepine AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) Clozapine[Mesh] AND "Sulpiride"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) Clozapine[Mesh] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "quetiapine" [Supplementary Concept] AND "Sulpiride"[Mesh] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) quetiapine [Supplementary Concept] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) "Risperidone"[Mesh] AND "ziprasidone" [Supplementary Concept] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) zotepine AND ziprasidone AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])			
EMBASE (para comparaciones específicas que requerían búsqueda de novo)	schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'trifluoperazine'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'chlorpromazine'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'paliperidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'haloperidol'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'aripiprazole'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'clozapine'/exp	AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'child'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim)	Hasta 12/07/2013	33/788

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'ziprasidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'paliperidone'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'aripiprazole'/exp AND 'clozapine'/exp schizophrenia'/exp AND 'aripiprazole'/exp AND 'zotepine'/exp schizophrenia'/exp AND 'clozapine'/exp AND 'amisulprida'/exp schizophrenia'/exp AND 'clozapine'/exp AND 'ziprasidone'/exp schizophrenia'/exp AND 'quetiapine'/exp AND 'amisulprida'/exp schizophrenia'/exp AND 'quetiapine'/exp AND 'ziprasidone'/exp AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'child'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) 'schizophrenia'/exp AND 'risperidone'/exp AND 'ziprasidone'/exp AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) schizophrenia'/exp AND 'zotepine'/exp AND 'ziprasidone'/exp			

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
MEDLINE Asenapina	'asenapine'/exp AND 'schizophrenia'/exp AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2008-2013]/py	2008-8/07/2013	1/2
EMBASE Asenapina	'asenapine'/exp AND 'schizophrenia'/exp AND ('relapse'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'remission'/exp OR 'treatment failure'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'drug toxicity'/exp OR 'drug efficacy'/exp) AND ('atypical antipsychotic agent'/exp OR 'neuroleptic agent'/exp) NOT ('bipolar disorder'/exp OR 'dementia'/exp OR 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'antidepressant agent'/exp OR 'child'/exp)	AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim	2008 a 8/07/2013	18/51
PUBMED Asenapina	"Asenapine"[Supplementary Concept] AND ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh])	(Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])	Hasta 9/07/2013	7/9
COCHRANE Trifluoperazina	“trifluperazine”	Ninguno	Hasta oct. 2013	1/3

Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

Comparación entre AP con placebo

Se incluyó un metaanálisis que comparaba los AP en general con placebo (19). Los desenlaces fueron evaluados para todos los AP que tuviesen estudios de mantenimiento de forma agrupada, sin tener en cuenta la forma de administración (oral o parenteral), con estudios entre tres meses y tres años de seguimiento para esta fase, tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados. Se encuentra que el uso de estos medicamentos previene las recaídas antes de los cuatro meses hasta por más de doce meses, con una buena calidad de la evidencia, aunque también presentan un mayor riesgo de abandono del tratamiento. Con moderada calidad de la evidencia se encuentra que previenen las hospitalizaciones durante un tiempo de seguimiento de 24 meses; también se asocian a ganancia de peso, pero no se asocian a abandono del tratamiento por efectos adversos. Con una baja calidad de la evidencia se encontró que se asociaban con la aparición de distonía, el uso de medicamentos antiparkinsonianos y sedación. Los resultados para riesgo de suicidio, mejoría en la calidad de vida (DMS -0,62 IC 95% [-1,15; -0,09]) y reporte de empleo no fueron concluyentes. Finalmente, con una muy baja calidad de la evidencia, el uso de AP no se asoció a acatisia ni a una mayor mortalidad por otras causas. En la tabla 44 se presenta el resumen de la evidencia para los desenlaces evaluados.

Los factores que en particular afectaron la calidad de la evidencia fueron: el riesgo de sesgo en los estudios (principalmente por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento), seguimiento incompleto, reporte selectivo de desenlaces y altas tasas de abandono, y la precisión por tamaños de muestra pequeños para desenlaces poco frecuentes.

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 42. Resumen de la evidencia de los desenlaces para la comparación entre AP en general frente a placebo para el tratamiento de mantenimiento de los adultos con esquizofrenia

Desenlace	Número de estudios	Número de participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Recaída a los 3 meses	36	3.942	RR: **0,30 (0,24; 0,38)**[a]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída entre los 4 y 6 meses	40	5.258	RR: **0,35 (0,3; 0,42)**[a]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída entre los 7 y 12 meses	24	2.669	RR: **0,41 (0,34; 0,49)**[a]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída a más de 12 meses	6	811	RR: **0,59 (0.42; 0,82)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída de 3 a más de 12 meses	62	6.392	RR: **0,35 (0,29; 0,41)**[a]	⊕⊕⊕⊕ Alta
Tasa de hospitalización de 1 a 24 meses	16	2.009	RR: **0,38 (0,27; 0,55)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Acatisia de 3 a 12 meses	12	2..026	RR: 1,75 (0,87; 3,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Distonía de 3 a 12 meses	6	824	RR: **1,89 (1,05; 3,41)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Uso de antiparkinsonianos de 4 a 12 meses	7	1.317	RR: **1,40 (1,03; 1,89)**	⊕⊖⊖⊖ Baja
Sedación de 4 a 12 meses	10	2.146	RR: **1,50 (1,22; 1,84)**	⊕⊖⊖⊖ Baja
Ganancia de peso de 4 a 12 meses	10	2.321	RR: **2,07 (1,31; 3,25)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Suicidio de 3 a 12 meses	8	1.941	RR: 0,34 (0,04; 3,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Abandono por cualquier causa de 1 a 36 meses[b]	47	4.718	RR: 0,53 (0,46; 0,61)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Abandono por efectos adversos de 1 a 36 meses[b]	43	4.333	RR: 1,16 (0,7; 1,91)	⊕⊕⊕⊖Moderada
Mortalidad por otras causas de 4 a 12 meses[b]	12	2.401	RR: 1,24 (0,39; 3,97)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Estatus ocupacional: empleo de 7 a 12 meses[b]	2	259	RR: 0,96 (0,75; 1,23)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente de la evidencia: Leucht 2012 (19).

Resultados en negrilla son significativos.

Recaída: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional.

[a]: *Gran tamaño del efecto (RR por debajo de 0,5).*

[b]: *Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones.*

Adicionalmente, se identificó un experimento clínico aleatorizado conducido por Kane y colaboradores (23), que evaluó la efectividad de la asenapina comparada con placebo para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento con seguimiento a 26 semanas. La asenapina mostró diferencias significativas frente a placebo en la disminución de recaídas y discontinuaciones de la medicación por cualquier causa, con una moderada calidad de la evidencia. Así mismo, la asenapina muestra mayor riesgo de aumento de peso frente a placebo, pero con una baja calidad de evidencia (véase perfil de evidencia en anexo 3).

Comparación entre AP de primera y segunda generación[21]

Recaída

Se incluyeron los resultados de dos metaanálisis que comparaban los AP de primera con los de segunda generación (11,12,14). En la tabla 45 se resumen los resultados sobre el riesgo de recaída de las comparaciones que evaluaban este desenlace; se encontró que la ziprasidona fue mejor que el haloperidol en prevenir la recaída. Los resultados de las demás comparaciones con haloperidol (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina) y la de clorpromazina frente a clozapina no fueron concluyentes.

La calidad global de la evidencia fue baja o muy baja, particularmente un riesgo serio de sesgo por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, seguimiento incompleto con altas tasas de abandono y la precisión por tamaños de muestra pequeños. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

[21] Los resultados de seguridad (efectos adversos de estas comparaciones) fueron presentados en el protocolo de recomendaciones 2.

Tabla 43. Resumen de la evidencia de riesgo de recaídaa: en las comparaciones entre AP de primera generación con los de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulpiride Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	2	Ami: 81 Hal: 63	52 semanas	RR: 0,68 (0,41; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Aripiprazol Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	1	Ari: 444 Hal: 189	52 semanas	RR: 0,81 (0,57; 1,14)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	4	Clo: 207 Hal: 148	52 a 143 semanas	RR: 0,72 (0,47; 1,1)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	6	Ola: 816 Hal: 324	52 a 104 semanas	RR: 0,88 (0,7; 1,1)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	1	Que: 36 Hal: 32	52 semanas	RR: 1,00 (0,62; 1,61)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Risperidona Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	6	Ris: 562 Hal: 562	52 a 104 semanas	RR: 0,75 (0,56; 1,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	1	Zip: 34 Hal: 32	52 semanas	RR: 0,35 (0,16; 0,79)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clorpromazina Clozapina	Hartling 2012 (11, 12)	1	Cpz: 83 Clo: 81	52 semanas	RR: 0,83 (0,39; 1,73)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja

Abreviaturas: Ami: amisulpiride; Ari: aripiprazol; Ase: asenapina; Clo: clozapina; Cpz: clorpromazina; Hal: haloperidol; Lev: levomepromazina; Ola: olanzapina; Pal: paliperidona; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Sul: sulpiride; Zip: ziprasidona; Zot: zotepina. Resultados en negrilla son significativos.

[a]: Recaída en el seguimiento definida por cada uno de los estudios; cuando no había definición o no era apropiada, se empleó un desenlace cercano, generalmente rehospitalización.

Hospitalizaciones o rehospitalizaciones

Se incluyeron los resultados de dos metaanálisis que comparaban los AP de primera con los de segunda generación para este desenlace (11,12,14). En la tabla 46 se resume la evidencia sobre el riesgo de hospitalización en el tratamiento de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia. No se encontraron resultados concluyentes para el riesgo de hospitalización para las comparaciones de amisulprida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona con el uso de haloperidol, ni para la comparación de clorpromazina con clozapina.

La calidad global de la evidencia fue baja o muy baja, particularmente un riesgo serio de sesgo por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, seguimiento incompleto con altas tasas de abandono y la precisión por tamaños de muestra pequeños. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 44. Resumen de la evidencia de riesgo de hospitalización en las comparaciones entre AP de primera generación con los de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	1	Ami: 88 Hal: 64	52 semanas	RR: 0,73 (0,37; 1,42)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	2	Clo: 156 Hal: 128	40 a 143 semanas	RR: 0,63 (0,22; 1,76)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	4	Ola: 716 Hal: 244	46 a 84 semanas	RR: 0,77 (0,56; 1,05)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	3	Ris: 274 Hal: 275	52 semanas	RR: 0,71 (0,47; 1,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol Quetiapina	Hartling 2012 (11, 12)	1	Hal: 103 Que: 104	12 meses	RR: 1,01 (0,51; 2,02)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol Ziprasidona	Hartling 2012 (11, 12)	2	Hal: 256 Zip: 230	6 a 12 meses	RR: 2,62 (0,99; 6,97)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Clorpromazina Clozapina	Hartling 2012 (11, 12)	1	Cpz: 83 Clo: 81	52 semanas	RR: 0,70 (0,23; 2,11)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Abreviaturas: Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Cpz: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Que: quetiapina; Ris: risperidona, Zip: ziprasidona.

Fallas en el tratamiento

La falla en el tratamiento fue reportada en el metaanálisis de Kishimoto 2013 (14); se definió este desenlace como recaída o discontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles para los dos desenlaces en los estudios individuales. En la tabla 47 se resumen los hallazgos de la evidencia. Los estudios tenían un seguimiento entre 46 y 143 semanas. Se encuentra con una baja calidad de la evidencia que la olanzapina tiene una menor falla comparada con el haloperidol, pero no se detectaron diferencias entre el haloperidol frente a la risperidona o la amisulprida, y con una muy baja calidad de la evidencia no se reportaron datos concluyentes entre el haloperidol y la clozapina.

La baja calidad de la evidencia se debe a un riesgo serio de sesgo por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, seguimiento incompleto por altas tasas de abandono en los estudios individuales y la precisión por tamaños de muestra pequeños. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 45. Resumen de la evidencia de falla en el tratamiento en las comparaciones entre AP de primera generación con los de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	2	Ami: 282 Hal: 100	52 semanas	RR: 0,86 (0,66; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Clozapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	2	Clo: 96 Hal: 86	52 a 143 semanas	RR: 0,88 (0,08; 9,26)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Olanzapina Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	3	Ola: 627 Hal: 180	46 a 84 semanas	RR: 0,85 (0,74; 0,98)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona Haloperidol	Kishimoto 2013 (14)	3	Ris: 287 Hal: 292	52 a 104 semanas	RR: 0,83 (0,65; 1,05)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Ris: risperidona.

Comparación entre AP de segunda generación

Estas comparaciones fueron evaluadas en cinco metaanálisis (13, 15-18) y en un experimento clínico (21); reportaron resultados para recaída, rehospitalizaciones, calidad de vida y aumento de peso. En la tabla 48 se presenta el resumen de la evidencia para todos los desenlaces evaluados de estas comparaciones.

Recaída

El desenlace fue evaluado para las comparaciones de aripiprazol frente a olanzapina (13), amisulprida frente a olanzapina y a risperidona (16), olanzapina frente a risperidona (17) y ziprasidona frente a risperidona (21) en seguimientos entre 26 y 52 semanas, cuyos resultados no fueron concluyentes en su mayoría y su calidad de evidencia fue entre moderada y muy baja. Particularmente, se encontró riesgo de sesgo por datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, cegamiento de desenlaces subjetivos no claro, seguimiento incompleto y resultados imprecisos. La única comparación que mostró diferencias significativas fue ziprasidona frente a risperidona para el desenlace de mantenimiento de la respuesta a 52 semanas, evaluado en un experimento clínico pequeño (21), con un RR de 1,76 (IC 95% 1,35; 2,3).

La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Hospitalizaciones o rehospitalizaciones

En el metaanálisis de Komossa 2010 (17) se encontró una moderada calidad de la evidencia: en un seguimiento a 78 semanas los pacientes que reciben olanzapina tienen una menor tasa de hospitalización que los que reciben quetiapina; pero los resultados a 26 semanas de la misma comparación no fueron concluyentes y la calidad fue calificada como baja. Al comparar la olanzapina con la clozapina, los sujetos expuestos a la primera tuvieron un mayor riesgo de rehospitalización que los expuestos a clozapina en un seguimiento a dos años (17), con una calidad de la evidencia moderada. Los resultados de las comparaciones de olanzapina frente a risperidona y a ziprasidona entre 26 y 78 semanas tampoco fueron concluyentes (17). Para las comparaciones de quetiapina con risperidona (18) y ziprasidona con quetiapina y risperidona (15) en el mismo tiempo de seguimiento no se detectaron diferencias.

Los factores que afectaron la calidad de la evidencia incluyen: riesgo de sesgo en los estudios (datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, seguimiento incompleto y altas tasas de abandono) y

la falta de precisión por tamaños de muestra pequeños. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Calidad de vida

Respecto a la calidad de vida, se encontró evidencia moderada: en el metaanálisis de Komossa 2010 Amisulpiride (16) no hubo diferencia en este desenlace entre el uso de amisulprida u olanzapina y en el de Komossa 2010 Olanzapina (17) tampoco hubo diferencia entre el uso de olanzapina o risperidona. En este segundo metaanálisis también se reporta, con una baja calidad de la evidencia, que no se detectaron diferencias entre el uso de olanzapina o quetiapina, olanzapina o clozapina ni olanzapina o ziprasidona.

Los factores que influyeron en la calificación de la calidad de la evidencia incluyen: riesgo de sesgo en los estudios (datos no claros de la aleatorización y el enmascaramiento, seguimiento incompleto, cegamiento no claro de los desenlaces subjetivos y altas tasas de abandono) y la falta de precisión por tamaños de muestra pequeños. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Síntomas negativos

El único de los estudios incluidos que evaluó la evolución de los síntomas negativos durante el manejo en fase de mantenimiento fue el experimento conducido por Addington y colaboradores (21). Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en los síntomas con el uso de ziprasidona frente a risperidona utilizando la subescala de síntomas negativos de la escala PANSS, pero con limitada importancia clínica: DM: -2.2 (IC 95% -1,67; -2,72).

Aumento de peso

Se encontró información sobre el cambio en el peso para la comparación entre ziprasidona y risperidona, sin evidencia de diferencias significativas en la proporción de pacientes con aumento de peso significativo (cambio ≥7% del peso inicial al final del seguimiento) a 52 semanas de seguimiento (21).

Tabla 46. Resumen de la evidencia de las comparaciones entre AP de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Aripiprazol Olanzapina	Khanna 2013 (13)	2	Ari: 386 Ola: 392	Recaída [a] en 28 a 52 semanas	RR: 0,89 (0,5; 1,56)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Amisulprida Olanzapina	Komossa 2010 (16)	1	Ami: 70 Ola: 140	Recaída en 26 semanas	RR: 0,93 (0,4; 2,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulprida Risperidona	Komossa 2010 (16)	1	Ami: 92 Ris: 81	Recaída en 26 semanas	RR: 0,67 (0,42, 1,07)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 60 Ris: 75	Recaída en 52 semanas	RR: 0,59 (0,27; 1,27)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009 (21)	1	Zip: 60 Ris: 77	Mantenimiento de la respuesta en 52 semanas	**RR: 1,76 (1,35; 2.3)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Clozapina	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 490 Clo: 490	Rehospitalizaciones en 104 semanas	**RR: 1,28 (1,02; 1,61)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 12/108 Que: 19/95	Hospitalización en 26 semanas	RR: 0,56 (0,28; 1,08)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 38/336 Que: 68/337	Hospitalización en 78 semanas	**RR: 0,56 (0,39; 0,81)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 12/108 Ris: 16/104	Hospitalización en 26 semanas	RR: 0,72 (0,36; 1,45)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 38/336 Ris: 51/341	Hospitalización en 78 semanas	RR: 0,76 (0,51; 1,12)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 12/108 Zip: 22/137	Hospitalización en 26 semanas	DR: -0,05 (-0,13; 0,04)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 38/336 Zip: 33/185	Hospitalización en 78 semanas	DR: -0,07 (-0,13; 0,00)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Quetiapina Risperidona	Komossa 2009 (18)	2	Que: 432 Ris: 445	Hospitalización en 26 a 78 semanas	**RR: 1,34 (1,00; 1,79)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Quetiapina	Komossa 2009 (15)	2	Zip: 432 Que: 432	Hospitalización en 26 a 78 semanas	RR: 0,86 (0,63; 1,17)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Ziprasidona Risperidona	Komossa 2009 (15)	2	Zip: 322 Ris: 445	Hospitalización en 26 a 78 semanas	RR: 1,14 (0,82; 1,59)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Amisulpiride Olanzapina	Komossa 2010 (16)	1	Ami: 233 Ola:277	Calidad de vida en 26 semanas	DM: 0 (-0,22; 0,22)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Clozapina	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 49 Clo:50	Calidad de vida [b] en 26 semanas	DM: -8,2 (-21,67; 5,27)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 143 Que: 143	Calidad de vida en 26 semanas	DM: -1,8 (-6,02; 2,42)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 (17)	2	Ola: 148 Ris: 148	Calidad de vida en 28 a 30 semanas	DM: -5,1 (-9,1; -1,09)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 (17)	1	Ola: 200 Zip: 193	Calidad de vida en 28 semanas	DM: -3,7 (-8,61; 1,21)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009	1	Zip: 60 Ris: 77	Aumento de peso clínicamente significativo (52 semanas)	RR: 0,71 (0,42 ; 1,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009	1	Zip: 60 Ris: 77	Síntomas negativos (52 semanas)	DM: -2,2 (-1,67 ; -2,72)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Ola: olanzapina; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Zip: ziprasidona.

[a]: *Exacerbación de síntomas psicóticos como efecto adverso.*

[b]: *Puntaje general final SWN, del inglés Subjective Well-being under Neuroleptics Scale; valores altos indican pobre respuesta.*

Forma de prescripción de la medicación

Tratamiento intermitente comparado con mantenimiento con medicación antipsicótica para el manejo de pacientes con esquizofrenia en la fase estable de mantenimiento

En el estudio clínico de Gaebel 2011 (22) se evaluó esta modalidad de tratamiento en un grupo de pacientes después de un primer episodio psicótico al completar un año de tratamiento; estos fueron aleatorizados a continuar el tratamiento antipsicótico ya prescrito (risperidona o haloperidol) en un régimen continuo o intermitente. No se encontraron diferencias significativas para recaídas (RR 3,68 IC 95% 0,52; 25,98), pero sí para abandonos por cualquier causa, mostrando mayor riesgo con régimen intermitente de medicación (RR 3,1 IC 95% 1,34; 7,15) (véase anexo 2 con perfiles de evidencia).

AP en muy bajas dosis comparados con AP en dosis estándar para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento

Se identificó un metaanálisis (20) que evaluó la comparación de varios AP suministrados en diferentes regímenes de dosificación utilizando la dosis diaria definida (DDD)[22] para la definición de cada grupo de comparación de la siguiente manera: grupo de muy bajas dosis, definido como menos de la mitad de la DDD, y grupo de dosis estándar, definido como DDD completa o mayor. Los AP incluidos en la comparación fueron: olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, flufenazina, propericiacina, pimozida y haloperidol, y se incluyeron en el metaanálisis estudios con seguimientos entre 24 y 104 semanas. Dicho metaanálisis encontró diferencias significativas para los desenlaces abandonos en el tratamiento por cualquier causa, hospitalizaciones y recaídas, favoreciendo al régimen de dosis estándar pero con baja calidad de la evidencia para los tres desenlaces (véanse tabla 49 y anexo de perfiles de evidencia). No se encontraron diferencias significativas para abandonos por eventos adversos entre los dos regímenes de dosificación.

[22] El término empleado por la OMS hace referencia a la dosis promedio diaria de mantenimiento de un medicamento usado para su indicación principal en el adulto y se emplea para medir la utilización de medicamentos.

Tabla 47. Resumen de la evidencia de las comparaciones entre AP en muy bajas dosis frente a dosis estándar para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Desenlace	Número de estudios	Número de participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Abandonos por cualquier causa	6	Dosis muy baja: 164 Dosis estándar: 222	DR: 0,14 (0,02; 0,26)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Hospitalización	5	Dosis muy baja: 137 Dosis estándar: 168	DR: 0,11 (0,04; 0,17)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Recaída	6	Dosis muy baja: 164 Dosis estándar: 222	DR: 0,26 (0,12; 0,41)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Abandonos por eventos adversos	3	Dosis muy baja: 52 Dosis estándar: 112	DR: -0,2 (-0,55; 0,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja

DR: diferencia de riesgos.

Formulación de las recomendaciones

Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Para la formulación de estas recomendaciones se consideraron los resultados de efectividad para la fase de mantenimiento de adultos con diagnóstico de esquizofrenia de los AP comparados con placebo y entre ellos provenientes de las síntesis de los metaanálisis y ECA incluidos (11-23). Adicionalmente, se consideró la evidencia previamente evaluada por el GDG en el momento de la formulación de las recomendaciones para el tratamiento con AP para la fase aguda, relacionada con la seguridad de los AP[23] (véase protocolo de recomendación 2).

Los AP agrupados mostraron ser más efectivos que el placebo en la prevención de las recaídas y hospitalizaciones; sin embargo, también produjeron más efectos adversos, como ganancia de peso y SEP (19). En las comparaciones entre AP de primera y segunda generación, los resultados no fueron concluyentes en su mayoría (11, 12, 14); solamente se detectó que la ziprasidona previno las recaídas mejor que el haloperidol y que hubo menos fallas del tratamiento con olanzapina que con haloperidol (14).

Cuando se compararon los AP de segunda generación entre ellos, en los metaanálisis incluidos no se encontraron diferencias entre ellos en la tasa de recaída (13, 16, 17), pero la ziprasidona tuvo mayor

[23] La evidencia de seguridad abarco efectos a corto, mediano y largo plazo de los antipsicóticos e incluyó estudios observacionales que proporcionaran evidencia sobre desenlaces críticos para la toma de decisiones en el manejo de fase aguda pero que su presentación es poco frecuente o muy tardía para alcanzar a ser detectado en un ECA.

probabilidad de mantener la respuesta frente a la risperidona en un año de seguimiento (21). Respecto a las hospitalizaciones, los pacientes que recibieron olanzapina, comparada con quetiapina en año y medio, tuvieron un menor riesgo (18), pero en la comparación con clozapina el riesgo fue mayor (17). Los resultados de calidad de vida no mostraron diferencias entre las comparaciones que reportaron este desenlace (16, 17).

Un aspecto relevante de la prescripción de los AP en la fase de mantenimiento es la forma como se le indica al paciente que debe tomar su medicación y las dosis mínimas adecuadas para mantenerlo libre de recaídas. Se encontró que es preferible el tratamiento continuo con antipsicótico sobre la dosificación intermitente, así como la prescripción de dosis estándar en vez de dosis muy bajas (que equivalen a menos de la mitad de la dosis estándar) (véase apéndice 2.1 en el protocolo se recomendación 2).

No se encontró evidencia para los desenlaces de funcionamiento social y recuperación.

Se consideraron adicionalmente las experiencias profesionales y académicas de los miembros del grupo desarrollador en el tratamiento de estos pacientes y en conjunto con el cuerpo de la evidencia encontrada, con lo que se decidió plantear las recomendaciones específicas.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada medicamento, las consideraciones de los pacientes y las implicaciones sobre los recursos: la evidencia sobre la eficacia de los AP para la prevención de recaídas y hospitalizaciones en la fase de mantenimiento de la enfermedad indicó un efecto a favor de las intervenciones, los hallazgos diferenciales para cada medicamento en cuanto a su perfil de seguridad fueron determinantes en el momento de hacer el balance de beneficios y riesgos para la recomendación sobre la escogencia del fármaco a continuar. Desde la perspectiva del paciente además de las consideraciones del ítem 2.2.3, se dio énfasis a la experiencia del paciente con el medicamento. Con estos puntos en una amplia discusión el GDG determinó la pertinencia de cada una de las recomendaciones formuladas y su fortaleza.

Consideración de beneficios y riesgos

La esquizofrenia es una enfermedad de curso crónico que se caracteriza por la presencia de recaídas que afectan al individuo y a su contexto sociofamiliar. El tratamiento de mantenimiento con AP ofrece a los pacientes la posibilidad de disminuir el riesgo de recaídas y hospitalizaciones y una eventual recuperación funcional; sin embargo, algunos de estos medicamentos producen efectos adversos que se manifiestan a largo plazo, como la disquinesia tardía (26) y la diabetes mellitus (25). Al realizar el balance y considerar que no son claras las diferencias entre los AP en cuanto a efectividad, los

medicamentos pueden ser cambiados por otros que se asocien a una menor incidencia de dichos efectos. En consecuencia, la estrategia de tratamiento presentada en las recomendaciones tiene como principio disminuir las recaídas y promover una adecuada recuperación que incluya todos los aspectos relevantes de la vida del adulto con esquizofrenia. Se considera que el beneficio de mantener al paciente en tratamiento farmacológico supera los riesgos.

Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Para la formulación de esta recomendación se consideraron los valores y preferencias de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, quienes tuvieron varios representantes en las reuniones de presentación de la evidencia (delegados de la ACPEF). En particular, no hicieron comentarios acerca de estas recomendaciones. Se tuvieron en cuenta las consideraciones planteadas para las recomendaciones de tratamiento farmacológico de fase aguda (véase protocolo de recomendaciones 2).

Implicaciones sobre los recursos

Como parte de esta recomendación se hizo un análisis económico que comparó la razón de costo-efectividad de las alternativas de tratamiento de primera línea y otros AP recomendadas por la *Guía*. El modelo empleado fue una cadena de Markov con ciclos anuales y un horizonte temporal de cinco años. La información de costos fue específica para Colombia y las probabilidades de efectividad fueron tomadas de los estudios evaluados por los expertos clínicos del grupo desarrollador. En el análisis se exploraron los efectos adversos, así como las diferentes tasas de recaída y adherencia asociadas a cada medicamento.

Los resultados mostraron que, de los AP de primera línea, en la fase de mantenimiento la clozapina es la opción de tratamiento más costo-efectiva, y de los otros AP es el haloperidol. El análisis de sensibilidad mostró que los resultados son sólidos, siendo el costo de los AP la única variable que podría alterar las conclusiones.

Recomendaciones

Recomendación 5.1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre en un estado posterior a la crisis aguda o con enfermedad estable debe recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.2. Para el tratamiento en la fase de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda al médico continuar con el antipsicótico seleccionado en la fase aguda, siempre y cuando el paciente lo tolere y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.2.1. Para los adultos con diagnóstico de esquizofrenia que vienen recibiendo tratamiento farmacológico con alguno de los antipsicóticos a los cuales no se les hizo recomendación para fase aguda (asenapina, levomepromazina, sulpiride o trifluoperazina) se sugiere continuar con el tratamiento establecido, siempre y cuando se encuentren estables clínicamente y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este.

Recomendación débil.

Recomendación 5.3. Se recomienda al médico considerar los siguientes riesgos, en particular en el momento de definir la continuidad o el cambio de antipsicótico:

- Desarrollo de diabetes
- Desarrollo de disquinesia tardía
- Presencia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Desarrollo de síndrome metabólico
- Incremento de peso

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.4. No se recomienda el uso de estrategias de dosificación intermitente de forma rutinaria para el tratamiento de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia.

Recomendación fuerte.

Recomendación 5.5. El médico psiquiatra puede considerar bajar la dosis del antipsicótico teniendo en cuenta consideraciones especiales derivadas del contexto clínico y sociofamiliar del paciente, siempre y cuando los riesgos no sobrepasen los beneficios

Recomendación débil.

Requisitos estructurales

Para que el paciente adulto con esquizofrenia reciba tratamiento adecuado se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

5 Personal entrenado en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de pacientes.
6 Unidades de centros de consulta externa especializada y medicina general.
7 Los medicamentos que se requieran para la estabilidad del paciente.
8 Red de referencia y contrarreferencia que les permita a los pacientes acceder al servicio médico de forma oportuna.

Recomendaciones de investigación

Se requiere evaluar el tiempo por el que un paciente deba continuar la medicación después de la mejoría de un episodio y de un tiempo prolongado de estabilidad clínica. Por otro lado es importante investigar sobre la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentran en tratamiento de mantenimiento, mediante ECAs. Las formas de medición de calidad de vida de estos estudios debería implicar el uso de escalas que reconozcan el nivel de complejidad de la enfermedad. Es decir, los instrumentos de medición deben tener en cuenta no solamente los síntomas, sino que deben involucrar otros aspectos de la vida cotidiana, y la aplicación se debe realizar considerando la condición clínica particular de cada paciente, pues su nivel de conciencia de enfermedad afecta sus respuestas. De igual forma, se requiere que estos estudios evalúen también desenlaces como funcionamiento social y recuperación.

Referencias

1. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75—85.
2. obinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999 Mar;56(3):241—7.
3. Ciudad A, Haro JM, Alonso J, Bousoño M, Suárez D, Novick D, et al. The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2008 Jan;23(1):1—7.
4. Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lépine JP, Ratcliffe M, et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. J Clin Psychopharmacol. 2006 Dec;26(6):571—8.
5. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/
6. World Health Organization. Schizophrenia and public health [Internet]. 1998 [cited 2013 Jun 3]. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf
7. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. Clin Ther. 2007 Jan;29(1):183—95.
8. Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Takeuchi H, Nakajima S, et al. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice--a longitudinal perspective. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):40—6.
9. Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. CNS Drugs. 2011 May;25(5):383—99.
10. Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. PloS One. 2008;3(9):e3150.
11. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [cited 2013 Jul 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/
12. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498—511.

13. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2013;2:CD006569.
14. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18(1):53—66.
15. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(4):CD006627.
16. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulprida versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006624.
17. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006654.
18. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006625.
19. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;5:CD008016.
20. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: Meta-analysis. Schizophr Bull. 2011;37(4):788—99.
21. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J, Johnson G, Loebel A, Mandel FS. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2009 Jan;54(1):46—54.
22. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2011 Feb;72(2):205—18.
23. Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. J Clin Psychiatry. 2011 Mar;72(3):349—55.
24. Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193—201.

25. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2010 Aug;35(9):1997—2004.
26. Novick D, Haro JM, Perrin E, Suarez D, Texeira JM. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2009 Aug;19(8):542—50.
27. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Mar 17;34(2):401—5.
28. Adrianzén C, Sánchez M, Córdova J, Castillo I. Olanzapina versus Haloperidol: efectividad en la funcionalidad y estado de salud en una muestra de pacientes venezolanos con esquizofrenia. Vertex Rev Argent Psiquiatr. 2008 Oct;19(81):254—60.
29. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Chen TT, Su T-P, Chou P. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: an 8-year cohort study. J Clin Psychiatry. 2011 Jun;72(6):751—6.
30. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec;72(6):871—8.
31. Bushe CJ, Slooff CJ, Haddad PM, Karagianis JL. Weight change from 3-year observational data: findings from the worldwide schizophrenia outpatient health outcomes database. J Clin Psychiatry. 2012 Jun;73(6):e749—755.
32. Emsley R, Berwaerts J, Eerdekens M, Kramer M, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Nov;23(6):343—56.
33. Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Psychiatry. 2009;23(2):77—89.
34. Hsu J-H, Chien I-C, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P. Incidence of diabetes in patients with schizophrenia: a population-based study. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2011 Jan;56(1):19—26.
35. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010 Oct;4(3):161—8.
36. Jin H, Shih PB, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. J Clin Psychiatry. 2013 Jan;74(1):10—8.
37. Kamble PS, Mullen PD, VonVille H, Aparasu RR. A systematic review of effect of antipsychotic agents on mortality in schizophrenia. Value Health. 2012;15(4):A85.

38. Klemp M, Tvete IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(6):698—704.
39. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Apr;22(2):157—65.
40. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health Technol Assess Winch Engl. 2006 May;10(17):iii—iv, ix—xi, 1—165.
41. Nuss P, Tessier C. Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: Focus on amisulprida. Curr Med Res Opin. 2010;26(4):787—801.
42. Ruberg SJ, Chen L, Stauffer V, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S, Conley RR, et al. Identification of early changes in specific symptoms that predict longer-term response to atypical antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2011;11:23.
43. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2008 Jun;192(6):406—11.
44. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010 Jul;24(7):1031—5.
45. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633.
46. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, Phiri P, den Hollander W, Ha X, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2012 Feb;32(1):36—45.
47. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2000;(3):CD002306.
48. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry. 2009 Apr;14(4):429—47.
49. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2010;123(2-3):225—33.
50. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull. 2012;38(1):167—77.

51. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulprida for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2002;(2):CD001357.
52. Soares-Weiser K, Béchard-Evans L, Lawson AH, Davis J, Ascher-Svanum H. Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine compared to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;23(2):118—25.
53. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012 Jun 2;379(9831):2063—71.
54. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(3):CD006617.
55. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(1):CD000059.
56. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N, Suttajit S. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009;(2). Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355267521
57. Wu R-R, Zhao J-P, Liu Z-N, Zhai J-G, Guo X-F, Guo W-B, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2006 Jul;186(4):572—8.
58. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(1):CD004278.
59. Marques LO, Lima MS, Soares BGO. Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003545.
60. Mittal D, Li C, Williams JS, Viverito K, Landes RD, Owen RR. Monitoring veterans for metabolic side effects when prescribing antipsychotics. Psychiatr Serv Wash DC. 2013 Jan;64(1):28—35.
61. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):225—35.
62. Sivaraman P, Rattehalli R, Jayaram M. Levomepromazine for schizophrenia. Schizophr Bull. 2010;38(2):219—20.
63. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2000;(2):CD001162.
64. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(10):CD006628.

65. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):428—36.
66. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620—7.
67. Ulcickas Yood M, Delorenze G, Quesenberry CP Jr, Tsai A-L, Phillips S, Willey VJ, et al. Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Nov;19(11):1124—30.
68. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Feb;166(2):152—63.
69. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31—41.

4. Manejo de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito

4.1. Formulación del problema

4.1.1. Preguntas clínicas

Pregunta 6.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito?

Pregunta 6.1.1. ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico de depósito más efectivo y seguro?

4.1.2. Fundamentación

La esquizofrenia es una enfermedad crónica caracterizada por períodos de exacerbación y remisión que se inicia generalmente en la adolescencia. Uno de los pilares del tratamiento son los AP, que se usan a largo plazo para evitar las recaídas y rehospitalizaciones. Sin embargo, las tasas de adherencia a los AP orales en la mayoría de los casos no alcanzan el 50% (1), uno de los mayores problemas en el tratamiento de estos pacientes (13). Para superar esta dificultad se han utilizado técnicas de psicoeducación (4) y acompañamiento. En la década de 1960 se empezaron a producir formulaciones de larga acción conocidas como APD.

Los APD, o inyecciones de larga acción, son una forma farmacéutica de algunos de los AP conocidos para uso por vía IM, que se aplican cada dos a cuatro semanas. Los APD de primera generación son esteres formados a partir de ácidos grasos de cadena larga (palmitato, decanoato, pamoato); en esta forma el compuesto es suspendido en aceite vegetal, generalmente de sésamo. Los APD de segunda generación son suspensiones acuosas y utilizan sistemas farmacéuticos, como microesferas de liberación extendida o moléculas nanocristales (5).

Su utilización varía bastante de acuerdo con los países y pueden estar entre un 20% y un 30% (6). La evidencia de si los APD aumentan la adherencia y disminuyen las recaídas y rehospitalizaciones no ha sido consistente (3, 7-9). Hay estudios que muestran que los APD pueden aumentar la tasa de adherencia en pacientes con esquizofrenia (8, 10), pero el aumento de adherencia no necesariamente

se refleja en una disminución significativa de las tasas de recaída o rehospitalización en el largo plazo (9). Por otra parte, cabe pensar que los APD puedan tener mayores efectos secundarios —por ejemplo, complicaciones en el sitio de inyección como dolor, sangrado, hematoma, nódulos transitorios— y los efectos extrapiramidales más prolongados, especialmente disquinesia tardía. También se debe considerar un reto particular el manejo de los efectos secundarios dado que después de aplicado el AP, no es posible ni disminuir la dosis ni suspender su acción.

Al comparar los APD de primera y segunda generación, se ha descrito que no hay diferencias en términos de eficacia, pero sí en menores efectos secundarios con los de segunda generación (7).

Actualmente, aunque los APD se recomiendan para el tratamiento de pacientes con pobre adherencia al tratamiento (3, 8), y en una menor proporción de casos por preferencia del paciente o su familia, no hay una tendencia o preferencia clara por parte de los pacientes y personal de salud a usar APD en vez de los AP por vía oral o como primera línea de tratamiento (11).

Ante las controversias planteadas sobre su efectividad e indicaciones, es relevante evaluar cuál es la evidencia que soportaría una recomendación sobre el uso particular de los APD para el tratamiento de los adultos con esquizofrenia en la fase de mantenimiento.

4.1.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias del manejo farmacológico más adecuadas en Colombia basadas en la evidencia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase de mantenimiento con APD.
Aspecto clínico	Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: incluye el manejo farmacológico para el control de los síntomas en fase de mantenimiento (poscrisis y estable) con APD.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorio como hospitalario.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase de mantenimiento.
Alternativas identificadas	Haloperidol decanoato, flufenazina decanoato, palmitato de pipotiazina, risperidona de liberación prolongada, palmitato de paliperidona. Comparados entre ellos, con AP orales y con placebo.
Desenlaces críticos	Recurrencias o recaídas Recuperación Hospitalizaciones Funcionamiento social Estatus ocupacional Suicidio Efectos adversos
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC: a partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1 de búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta con respecto a la guía seleccionada de NICE 82 (12).	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta agosto de 2013. Se buscaron las bases de datos de PubMed, EMBASE, Cochrane y LILACS. Se buscaron revisiones sistemáticas y metaanálisis, pero no se realizaron búsquedas posteriores de ECA, porque las revisiones sistemáticas estaban actualizadas (ver tabla 50).

Criterios de inclusión y de exclusión	<u>Inclusión</u> Población: pacientes con diagnóstico x de esquizofrenia mayores de 18 años. Dado que se encontraron estudios que involucran otros trastornos psicóticos (esquizoafectivo o esquizofreniforme) combinados, se decidieron incluir. Exposición: APD mencionados anteriormente. Comparación: entre ellos, frente a AP orales o placebo. Desenlaces: los críticos mencionados anteriormente. Idiomas: inglés, español, francés. Tipos de estudio: revisiones sistemáticas y metaanálisis. <u>Exclusión</u> Trastorno afectivo bipolar, *delirium*, demencia, trastornos amnésicos cognitivos o trastornos mentales secundarios, mujeres embarazadas. Esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65 años). Artículos que traten específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.
Selección de estudios	Se preseleccionaron 127 artículos, de los cuales se seleccionaron, mediante selección de títulos y resúmenes, quince referencias para apreciar con el instrumento SIGN. De los quince artículos apreciados mediante SIGN se incluyeron ocho para la elaboración de la recomendación; se excluyeron siete referencias por deficiencias metodológicas. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “aceptable” o “alta calidad” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.
Listado de estudios incluidos y excluidos	<u>Incluidos</u> David 2005 (13), Dinesh 2004 (14), Fusar-Poli 2013 (15), Hosalli 2003 (16), Kishimoto 2013 (17), Leucht 2011 (18), Nussbaum 2012 (19), Quraishi 2000 (20). <u>Excluidos</u> Citrome 2010 (21), Fleischhacker 2009 (22), Gentile 2013 (23), Haddad 2009 (24), Zhornitsky 2012 (25), Fernández-Sánchez 2009 (26), Turner 2006 (27).

Tabla 48. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
Cochrane	[Antipsychotic Agents] explode all trees AND [Delayed-Action Preparations] explode all tres AND [Schizophrenia] explode all trees		2008 a 08/2013	2/9
PubMed	((((("haloperidol decanoate" [Supplementary Concept]) OR "Fluphenazine"[Mesh]) OR "pipothiazine palmitate" [Supplementary Concept]) OR "Risperidone"[Mesh]) OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept])) **AND** ((("Injections"[Mesh]) OR ((Injections) OR Injectable)) OR "Delayed-Action Preparations"[Mesh]) OR "long acting injectable")	Systematic Reviews OR Meta-analysis	2008 a 08/2013	14/85
LILACS	tw:(preparaciones de acción retardada AND antipsicóticos) AND mj:("Esquizofrenia")	type_of_study:("systematic_reviews" OR "health_technology_assessment" OR "overview")	2008 a 08/2013	6/18
EMBASE	schizophrenia'/exp AND ('injection'/exp OR 'delayed release formulation'/exp)	'meta analysis'/de	2008 a 08/2013	3/15

4.1.4. Resumen de hallazgos

En este ítem se muestran los hallazgos de la evidencia encontrada posterior a las búsquedas de los desenlaces incluidos en las alternativas. Las tablas de resúmenes de la evidencia se presentarán para las comparaciones de los APD frente a placebo y para los AP frente a ellos o frente a los AP orales.

No se encontró evidencia para los desenlaces de funcionamiento social y estatus ocupacional con estas intervenciones.

4.1.4.1. Recaídas

Este desenlace presentaba diferentes tipos de mediciones para definir "recaída" según los estudios individuales, como exacerbación de alucinaciones (16), pacientes con reaparición de síntomas (13), recurrencia de síntomas psicóticos (19) y empeoramiento de los síntomas (17).

El tiempo de seguimiento fue variable según los estudios, pero en general se tomaba como recaída a mediano plazo aquella que ocurriera entre seis meses y un año posterior al inicio de tratamiento y a largo plazo aquellas por encima de doce meses (13,16).

4.1.4.1.1. APD frente a placebo

El riesgo de recaídas fue menor con risperidona de depósito y palmitato de paliperidona al compararlos frente a placebo (16, 19). La calidad de la evidencia para estas comparaciones fue moderada y alta, respectivamente. Con una baja calidad de la evidencia se encontró que la flufenazina era mejor que el placebo a largo plazo para la prevención de recaídas, pero a mediano plazo el resultado no fue concluyente (13). En la tabla 51 se presentan las comparaciones de los APD frente a placebo para el desenlace recaídas, y en el anexo 2 se encuentra la información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad en los perfiles de evidencia de GRADE.

4.1.4.1.2. APD frente a otros AP

En la tabla 52 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a otros AP para el desenlace de recaídas.

La evidencia de la comparación de APD frente a AP orales fue de calidad moderada a baja, los resultados no siempre fueron consistentes, por ejemplo al compararlos globalmente o al comparar flufenazina de depósito con los AP orales en general el resultado fue concluyente: demostraron un menor riesgo de recaídas con los APD frente a los AP orales (17, 18). Pero al comparar haloperidol

decanoato con quetiapina, o la pipotiazina o risperidona frente AP orales en general los hallazgos no fueron conclusivos (14, 28).

Las comparaciones entre APD presentan calidad de la evidencia moderada y baja, sus resultados no fueron concluyentes. La calidad de la evidencia disminuyó ya que muchos estudios presentaron riesgo de sesgos tales como un inadecuado cegamiento y aleatorización. En el anexo 2 está la información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 49. Resumen de la evidencia sobre recaídas en las comparaciones contra placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
APD frente a Placebo						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 19 PBO: 5	12 semanas [a]	RR: 1,23 (0,47; 3,22)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona de depósito		1	RIS-D: 37 PBO: 23	12 semanas [b]	**RR: 0,52** **(0,33; 0,83)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Flufenazina decanoato	David 2005 (13)	3	FLU: 42 PBO: 66	6 a 12 meses	RR: 0,62 (0,24; 1,6)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
		1	FLU: 8 PBO: 23	Más de 12 meses	**RR: 0,35** **(0,19; 0,64)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 176 PBO: 149	9 a 24 semanas	**RR: 0,58** **(0,41; 0,81)**	⊕⊕⊕⊕ Alta

Abreviaturas: RIS-D: risperidona depósito; PBO: placebo; FLU: flufenazina; PAL: paliperidona

[a]: Medido como exacerbación de alucinaciones.

[b]: Medido como exacerbación de psicosis.

Resultados en negrilla son significativos

Tabla 50. Resumen de la evidencia sobre recaídas en comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
APD frente a AP orales						
APD frente a AP orales	Leucht 2011 (18)	10	APD: 843 APO: 829	52 a 69 semanas	**RR: 0,70** **(0,57; 0,87)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Flufenazina decanoato frente a AP orales	Kishimoto 2013 (17)	8	FLD: 392 APO: 434	24 a 104 semanas	**RR: 0,79** **(0,65; 0,96)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol de depósito frente a quetiapina	Kishimoto 2013 (17)	1	HPD: 9 QUE: 16	52 semanas	RR: 0,99 (0,48; 2,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 (14)	1	PIP: 61 APO: 63	18 meses	RR: 1,55 (0,76; 3,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona de larga acción frente a AP orales	Kishimoto 2013 (17)	9	RIS: 1.306 APO: 1.302	24 a 130 semanas	RR: 0,98 (0,75; 1,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja
APD frente a otros APD						
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 (13)	11	FLD: 290 APD: 291	6 a 12 meses	RR: 0,82 (0,56; 1,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		4	FLD: 124 APD: 128	Más de 12 meses	RR: 1,22 (0,77; 1,92)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 (20)	7	HAL-D: 155 APD: 162	20 semanas a 12 meses	RR: 1,25 (0,65; 2,42)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 144 RIS: 115	13 a 53 semanas	RR: 1,23 (0,98; 1,53)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 (14)	5	PIP: 121 APD: 118	6 a 12 meses	RR: 0,98 (0,55; 1,75)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 (14)	2	PIP: 91 APD: 87	Más de 12 meses	RR: 0,96 (0,58; 1,58)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: AP: antipsicóticos o neurolépticos; APO: antipsicóticos orales; PIP: pipotiazina; FLD: flufenazina decanoato; PAL: paliperidona; RIS: risperidona; HAL-D: haloperidol decanoato; QUE: quetiapina; HPD: haloperidol de depósito.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.2. Hospitalizaciones

Para este desenlace se encontró la comparación de APD frente a AP orales. La calidad de la evidencia fue moderada y el resultado, un riesgo relativo de 0,78 con intervalo de confianza del 95% de 0,57 a 1,05. Este resultado no es concluyente para esta comparación (18). En el anexo 2 está la información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad en los perfiles de evidencia de GRADE.

4.1.4.3. Abandono del tratamiento

Este desenlace fue evaluado en varias de las comparaciones encontradas entre los diferentes metaanálisis (13,15,19), incluyendo las comparaciones entre AP y algunas comparaciones entre algunos de estos contra placebo. Los seguimientos se realizaron entre ocho semanas y más de doce meses.

4.1.4.3.1. APD frente a placebo

En la tabla 53 se muestran los resultados de las comparaciones de los AP frente a placebo. Se encontró que la calidad de la evidencia fue moderada para la risperidona, alta para la paliperidona, baja para la flufenazina y muy baja para el haloperidol. De forma global los AP de segunda generación de depósito tuvieron menor riesgo de descontinuación al compararlos con placebo (15)

En comparaciones cabeza a cabeza la risperidona tiene el menor riesgo de abandono de tratamiento por cualquier razón (16) frente al placebo, seguido por el palmitato de paliperidona (19). El haloperidol decanoato y la flufenazina a largo plazo también tuvieron menor riesgo de descontinuación del tratamiento por cualquier causa (13, 20).

La risperidona, por su parte, tuvo el menor riesgo de abandono del tratamiento por respuesta insuficiente de este frente al placebo (16).

En aquellas comparaciones donde los resultados no fueron concluyentes, la calidad de la evidencia fue baja. En el desenlace abandono por efectos adversos, la calidad fue moderada, pero los resultados no fueron concluyentes. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 51. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento en las comparaciones de APD contra placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Abandono por cualquier razón						
APSG de depósito	Fusar-Poli 2013 (15)	6	2.627	8 semanas a 12 meses	**RR: 0,69 (0,57; 0,83)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato	David 2005 (13)	4	FLU: 108 PBO: 108	6 a 12 meses	RR: 1,30 (0,77; 2,19)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato		1	FLU: 27 APO: 27	Más de 12 meses	**RR: 0,47 (0,23; 0,96)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	**RR: 0,74 (0,63; 0,88)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Haloperidol decanoato	Quraishi 2001 (20)	1	HAL-D: 16 PBO: 16	48 semanas	**RR: 0,04 (0,01; 0,15)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	**RR: 0,76 (0,7; 0,84)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Abandono por efectos adversos						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	RR: 0,7 (0,48; 1,02)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Abandono por respuesta insuficiente						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	**RR: 0,53 (0,36; 0,79)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: APSG: AP de segunda generación; PBO: placebo; APO: antipsicóticos orales; PAL: palmitato de paliperidona; FLU: flufenazina decanoato; RIS: risperidona; HAL-D: haloperidol decanoato.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.3.2. APD frente a otros AP

En la tabla 54 se muestran los resultados de las comparaciones de los AP frente a otros AP (orales o depósito). En general, los estudios fueron de baja calidad en la evaluación con GRADE.

Se encontraron resultados con calidad moderada para las comparaciones de palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada; aquel presenta menor abandono por cualquier tipo de efectos adversos (19).

Para abandono del tratamiento por efectos adversos se encontró una comparación, palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada, cuyos resultados no son concluyentes.

Para las otras comparaciones se evidenciaron riesgo de sesgos en los estudios individuales o resultados no concluyentes, lo que les disminuyó la calidad. La información detallada de los resultados se puede revisar en los perfiles de evidencia de GRADE en el anexo 2.

Tabla 52. Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento en las comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Abandono por cualquier razón						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	11	FLU: 464 APO: 473	6 a 12 meses	RR: 0,96 (0,73; 1,25)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD		15	FLU:379 APD: 396	6 a 12 meses	RR: 1,13 (0,89; 1,44)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		5	FLU: 158 APD: 161	Más de 12 meses	RR: 0,89 (0,64; 1,23)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 (14)	2	PIP: 112 APO: 107	12 meses	RR: 1,37 (0,77; 2,44)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD		8	PIP: 49 APO: 37	6 a 12 meses	RR: 1,23 (0,85; 1,76)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		2	PIP: 29 APO:19	Más de 12 meses	RR: 1,56 (0,98; 2,47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 (20)	8	HAL-D: 34 APD: 33	20 semanas a 12 meses	RR: 0,91 (0,52; 1,6)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 (15)	8	3.686	24 semanas a 2 años	RR: 0,83 (0,71; 0,96)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona de depósito frente a risperidona oral	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 63 RIS-O: 50	12 semanas	RR: 1,27 (0,9; 1,78)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 369 RIS: 327	13 a 53 semanas	**RR: 1,12 (1; 1,25)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Discontinuación por cualquier causa						
APD frente a AP orales	Kishimoto 2013(17)	20	APD: 963 APO: 908	24 a 130 semanas	RR: 1,03 (0,9; 1,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales		7	FLU: 120 APO: 182	40 a 69 semanas	RR: 1,00 (0,75; 1,34)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol de depósito frente a quetiapina		1	HPD: 10 QUE: 19	52 semanas	RR: 0,79 (0,39; 1,61)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Risperidona de larga acción frente a AP orales		9	RIS: 1.320 APO: 1.321	24 a 130 semanas	RR: 1,00 (0,83; 1,19)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Abandono por efectos adversos						

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 986 RIS: 983	13 a 53 semanas	RR: 1,38 (0,91; 2,11)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: APO: antipsicóticos orales; PAL: palmitato de paliperidona; PIP: pipotiazina palmitato; FLU: flufenazina decanoato; RIS: risperidona de larga acción; HAL-D: haloperidol decanoato, QUE: quetiapina; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; HPD: haloperidol de depósito.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.4. Muerte por cualquier causa

Para la inclusión de la información sobre este desenlace se incluyeron los reportes de mortalidad por cualquier causa o por causas naturales cuando no se sumaban las relacionadas con suicidio. Los resultados suministrados para las comparaciones de AP de segunda generación IM, risperidona de depósito, flufenazina decanoato, palmitato de paliperidona frente a placebo en los metaanálisis incluidos (13, 15, 16, 19) no fueron concluyentes.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos dado que no se reportaba un adecuado proceso de cegamiento para los evaluadores. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

4.1.4.4.1. AP frente a placebo

En la tabla 55 se presentan los resultados de las comparaciones frente a placebo. Este desenlace se reportó para risperidona, flufenazina y paliperidona; los resultados fueron no concluyentes. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja, principalmente por la imprecisión de los resultados, por los pocos eventos presentados, así como por el riesgo de sesgo que presentaban algunos de los estudios individuales.

Tabla 53. Resumen de la evidencia sobre muerte por cualquier causa en las comparaciones de APD contra placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Muerte por cualquier causa						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 (15)	3	1.570	8 semanas a 12 meses	RR: 0,329 (0,06; 1,89)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0,11 (0; 2,65)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato	David 2005 (13)	1	FLU: 27 PBO: 27	2 años	RR: 5,00 (0,25; 99,51)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	RR: 0,55 (0,07; 4,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; PBO: placebo; RIS-D: risperidona de depósito; FLU: flufenazina decanoato.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.4.2. AP frente a otros AP

En la tabla 56 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a otros AP (orales o depósito). Este desenlace se reportó para risperidona, flufenazina, paliperidona y haloperidol (13,16,19). En general, la calidad de los estudios fue baja o muy baja. Adicionalmente, los resultados de las comparaciones no fueron concluyentes. La baja calidad de los estudios se debe tanto a problemas en el cegamiento como a imprecisión y riesgo de sesgo de los resultados.

Tabla 54. Resumen de la evidencia sobre muerte por cualquier causa en las comparaciones de APD entre ellos y con otros AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Muerte por cualquier causa						
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 (15)	6	2.958	24 semanas a dos años	RR: 0,92 (0,38; 2,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Risperidona de depósito frente a Risperidona oral	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 319 RIS-O: 321	12 semanas	RR: 0,34 (0,01; 8,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 (13)	1	FLU: 19 APD: 19	48 semanas	RR: 3,00 (0,13; 69,31)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Haloperidol decanoato frente a Otros APD	Quraishi 2001 (20)	2	HAL-D: 45 APD: 52	20 a 60 semanas	RR: 0,15 (0,01; 2,37)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 986 RIS: 981	13 a 53 semanas	RR: 3,62 (0,6; 21,89)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; RIS: risperidona inyección de acción prolongada; FLU: flufenazina decanoato; HAL-D: haloperidol decanoato.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.5. Conducta suicida

4.1.4.5.1. APD frente a placebo

En la tabla 57 se presentan los resultados para el desenlace de conducta suicida para las comparaciones de AP frente a placebo

La presencia de ideación suicida u homicida, intento de suicidio y suicidio se reportó solo en la comparación entre palmitato de paliperidona y placebo (19) con calidad de la evidencia moderada para la ideación suicida u homicida y baja para el intento de suicidio y suicidio. No se encontraron resultados concluyentes para ninguno de estos desenlaces.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos y un inadecuado reporte del proceso de cegamiento para los evaluadores. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

4.1.4.5.2. APD frente a otros AP

En la tabla 58 se presentan los resultados del desenlace conducta suicida para las comparaciones entre APD y otros AP (19).

La calidad general de la evidencia fue baja y ninguna de las comparaciones mostró resultados concluyentes. En general, los estudios individuales presentaron riesgo de sesgos y un inadecuado reporte del proceso de cegamiento para los evaluadores. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 55. Resumen de la evidencia sobre conducta suicida en las comparaciones con placebo

Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Palmitato de paliperidona	5	PAL: 1465 PBO: 713	Ideación suicida u homicida 9 a 24 semanas	RR: 0,79 (0,39; 1,62)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	5	PAL: 1465 PBO: 713	Intento de suicidio 9 a 24 semanas	RR: 1,27 (0,26; 6,35)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	1	PAL: 390 PBO: 127	Suicidio 13 semanas	RR: 0,98 (0,04; 23,96)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente: Nussbaum 2012 (19)

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; PBO: placebo.

Resultados en negrilla son significativos.

Tabla 56. Resumen de la evidencia sobre conducta suicida en comparaciones entre AP

Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	2	PAL: 985 RIS: 976	Ideación suicida u homicida 13 a 53 semanas	RR: 2,05 (0,75; 5,61)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	2	PAL: 985 RIS: 976	Intento de suicidio 13 a 53 semanas	RR: 1,38 (0,27; 7)	⊕⊕⊖⊖ Baja
	1	PAL: 606 RIS: 608	Suicidio 13 a 53 semanas	RR: 3,01 (0,12; 73,74)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente: Nussbaum 2012 (19)

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; RIS: risperidona inyección de acción prolongada.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.6. Efectos adversos

En este desenlace de efectos secundarios se incluyen la presencia de distonía aguda, acatisia, parkinsonismo o SEP no discriminados. El uso de medicamentos antiparkinsonianos o anticolinérgicos se consideró como una medida indirecta que representa estos desenlaces, ya que varios estudios reportaron este desenlace (13-15, 19, 20).

4.1.4.7. Frecuencia de eventos adversos

4.1.4.7.1. ADP frente a placebo

En la tabla 59 se presentan los resultados del desenlace de frecuencia de eventos adversos para las comparaciones frente a placebo. Se reportaron solo en las comparaciones entre paliperidona y placebo y entre risperidona y placebo (16, 19).

Con la utilización de risperidona de observó una disminución en el riesgo de presentar eventos adversos significativos frente al placebo. La calidad de la evidencia fue moderada. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 57. Resumen de la evidencia sobre eventos adversos no discriminados en las comparaciones frente a placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Relacionados con la hiperprolactinemia						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.467 PBO: 1.307	9 a 24 semanas	RR: 1,37 (0,62; 3,04)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Significativos/Severos						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	**RR: 0,59 (0,38; 0,93)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Que requieren abandono						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0 (0,54; 1,84)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito; PBO: placebo. Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.7.2. ADP frente a otros AP

En la tabla 60 se presentan los resultados del desenlace eventos adversos para las comparaciones de APD frente a otros AP.

La calidad de la evidencia fue moderada para las comparaciones palmitato de paliperidona frente a risperidona de acción prolongada, haloperidol frente a otros APD y risperidona depósito frente a risperidona oral. Sin embargo, a pesar de la calidad de la evidencia ninguno de ellos presentó resultados concluyentes.

Las demás comparaciones presentan baja o muy baja calidad de la evidencia y resultados no concluyentes. Se disminuyó la calidad de la evidencia, ya que varios estudios presentaban riesgo de sesgos dado por problemas de aleatorización y cegamiento, entre otros. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 58. Resumen de la evidencia sobre eventos adversos en comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Relacionados con hiperprolactinemia						
Palmitato de paliperidona frente a Risperidona de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0,86 (0,52; 1,42)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
A mediano plazo						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	2	FLU: 122 APO: 120	6 a 12 meses	RR: 0,98 (0,7; 1,37)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Flufenazina decanoato frente a Otros APD	David 2005 (13)	5	FLU: 124 APD: 125	6 a 12 meses	RR: 1,04 (0,83; 1,32)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 (14)	3	PIP: 77 APO: 80	28 semanas a 12 meses	RR: 0,80 (0,61; 1,04)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Significativos/Severos						
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001(20)	1	HAL-D: 28 APD: 36	20 semanas a 9 meses	RR: 0,70 (0,26; 1,86)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Que requieren abandono						
Risperidona de depósito frente a risperidona oral	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 319 RIS-O: 321	12 semanas	RR: 1,21 (0,62; 2,35)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato; RIS: risperidona de acción prolongada. Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.8. SEP

4.1.4.8.1. APD frente a placebo para SEP de forma global

En la tabla 61 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a placebo para SEP de forma global.

La calidad de la evidencia en general fue baja; sin embargo, se encontraron resultados concluyentes en las comparaciones de AP de segunda generación frente a placebo para el desenlace de SEP, siendo los primeros los que presentan mayor riesgo (15). Adicionalmente, se encontraron resultados concluyentes para esta misma comparación con respecto al desenlace uso de medicación antiparkinsoniana, siendo los AP de segunda generación los que presentan mayor riesgo (15).

La calidad de la evidencia para la comparación de palmitato de paliperidona frente a placebo fue moderada; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos y e inadecuado reporte del proceso de cegamiento para los evaluadores, lo que disminuye su calidad global posterior a la evaluación crítica.

La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 59. Resumen de la evidencia sobre SEP en las comparaciones con placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
SEP						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 (15)	4	1.376	8 semanas a 12 meses	**RR: 2,03 (1,15; 3,61)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Uso de medicación antiparkinsoniana						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013(15)	5	2.225	8 semanas a 12 meses	**RR: 1,51 (1,13; 2,02)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Uso de medicación anticolinérgica						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.450 PBO: 704	9 a 24 semanas	RR: 1,12 (0,9; 1,39)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Trastornos extrapiramidales						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 2,38 (0.73; 7,78)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PBO: placebo; PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.8.2. APD frente a otros antipsicóticos para SEP de forma global

En la tabla 62 se presentan los resultados de las comparaciones para SEP de forma global.

En general, para todos los desenlaces la calidad de la evidencia fue baja o muy baja para todas las comparaciones. Sin embargo, en las comparaciones de AP de segunda generación IM frente a AP de segunda generación por vía oral, los primeros demostraron mayor riesgo de SEP (15). Para el desenlace uso de medicación antiparkinsoniana, la comparación AP de segunda generación IM frente a AP de segunda generación por vía oral muestra que los primeros presentan mayor riesgo de uso de antiparkinsonianos (15).

En el desenlace uso de medicación anticolinérgica hubo una comparación con alta calidad y resultados concluyentes. La comparación palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada demostró un menor riesgo de la primera en uso de antiparkinsonianos (19).

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos y adicionalmente problemas metodológicos, dado que no se reportaba un adecuado proceso de cegamiento para los evaluadores, lo que disminuye de forma importante su calidad. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 60. Resumen de la evidencia sobre SEP en comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
SEP						
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 (15)	4	1.936	24 semanas a dos años	**RR: 1,14 (1,00; 2,1)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Uso de medicación antiparkinsoniana						
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 (15)	3	1.187	24 semanas a dos años	**RR: 1,54 (1,12; 2,1)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Uso de medicación anticolinérgica						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	1	FLU: 120 APO: 111	6 a 12 meses	RR: 0.86 (0.21; 3.45)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	1	FLU: 57 APO: 63	Más de 12 meses	RR: 1.04 (0.86; 1.25)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol decanoato frente a haloperidol oral	Quraishi 2001 (20)	1	HAL-D: 11 HAL-O: 11	4 meses	RR: 3.21 (0.39; 26.67)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 (14)	1	PIP: 61 APO: 63	10 meses	RR: 0.89 (0.71; 1.1)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 (13)	3	FLU: 223 APD: 225	6 a 12 meses	RR: 1.24 (0.93; 1.64)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD		3	FLU: 109 APD: 111	Más de 12 meses	RR: 1.26 (0.86; 1.83)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 (20)	5	HAL-D: 124 APD: 133	20 semanas a 9 meses	RR: 0.80 (0.43; 1.47)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 796 RIS: 791	13 a 53 semanas	**RR: 0.67 (0.55; 0.82)**	⊕⊕⊕⊕ Alta

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 (14)	5	PIP: 169 APO: 168	28 semanas a 12 meses	RR: 0.98 (0.84; 1.15)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Trastornos extrapiramidales						
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0.66 (0.28; 1.57)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS: risperidona IM de acción prolongada; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato; HAL-O: haloperidol oral.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.8.3. APD frente a placebo para acatisia

Fue reportado para una sola comparación: palmitato de paliperidona frente a placebo. En el metaanálisis de cuatro estudios de nueve a 24 semanas de seguimiento se encontró un riesgo relativo de 0,89 IC 95% (0,49; 1,61) (19). La calidad de los estudios fue moderada; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes.

4.1.4.8.4. APD frente a otros AP

Se presenta en la tabla 63 el resumen de los hallazgos del desenlace específico de acatisia.

La comparación palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada fue de moderada calidad; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes (19).

Se disminuyó la calidad de la evidencia, ya que varios estudios presentaban riesgo de sesgos dado por problemas de aleatorización y cegamiento, entre otros. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 61 Resumen de la evidencia sobre acatisia en comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Acatisia						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	1	FLU: 23 APO: 28	12 meses	RR: 20,54 (1,25; 337,94)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0,74 (0,5; 1,08)	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona, RIS: risperidona inyección de acción prolongada; APO: antipsicóticos orales, FLU: flufenazina decanoato.

4.1.4.9. Disquinesia tardía

4.1.4.9.1. APD frente a placebo

Este desenlace fue reportado únicamente en la comparación entre paliperidona y placebo, que evaluó a 2.178 individuos entre nueve y 24 semanas en cinco estudios; sus resultados no fueron concluyentes (RR: 1,84 IC 95% [0,08; 44,79]) (19). La calidad de la evidencia fue baja porque varios estudios presentaban riesgo de sesgos dado por problemas de aleatorización y cegamiento y el intervalo de confianza era impreciso. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

4.1.4.9.2. APD frente a otros AP

La comparación de flufenazina frente a neurolépticos orales presentó resultados significativos, con menor riesgo de presentar disquinesia tardía para el grupo tratado con flufenazina (13). Para las demás comparaciones, los resultados no fueron concluyentes (véase tabla 64).

La evidencia en general fue de calidad baja o muy baja. Los estudios individuales presentan riesgo de sesgos porque no se reportaba un adecuado proceso de cegamiento para los evaluadores, hubo pérdidas en el seguimiento y los resultados no fueron precisos. La información detallada de los resultados para cada comparación y su calidad se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE.

Tabla 62. Resumen de la evidencia sobre disquinesia tardía en comparaciones entre APD y otros AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	⊕⊕⊖⊖ Baja	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 (13)	1	FLU: 15 APO: 13	⊕⊕⊖⊖ Baja	**RR: 0,62 (0,41; 0,93)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales		1	FLU: 57 APO: 63	⊕⊕⊖⊖ Baja	RR: 0,16 (0,01; 2,99)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 (14)	1	PIP: 61 APO: 63	10 meses	RR: 1,03 (0,22; 4,92)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 (13)	2	FLU: 72 APD: 78	Más de 12 meses	RR: 0,62 (0,32; 1,23)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 (20)	2	HAL-D: 49 APD: 56	20 semanas a 12 meses	RR: 1,27 (0,53; 3,06)	
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 985RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 1,00 (0,06; 16,00)	
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 (14)	2	PIP: 77 APO: 73	28 semanas a 12 meses	RR: 1,45 (0,75; 2,81)	

Abreviaturas: FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS: risperidona inyección de acción prolongada; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.10. Otros efectos secundarios

4.1.4.10.1. APD frente a placebo

En la tabla 65 se encuentran resumidos los resultados de los desenlaces correspondientes a los efectos secundarios metabólicos, cardiovasculares, dolor y somnolencia de las comparaciones de APD frente a placebo. La información detallada tanto de estos como de los no priorizados se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE para cada comparación.

- Ganancia de peso

La comparación de AP de segunda generación IM frente a placebo presentaba un aumento de riesgo de los primeros a ganar peso. La calidad de la evidencia fue moderada. En la comparación del palmitato de paliperidona presentó un aumento de peso de 1,34 kg más frente al placebo. La calidad de esta evidencia fue alta (19). El resto de comparaciones presentaba calidad baja de la evidencia y resultados no concluyentes.

- Efectos secundarios cardiovasculares

Solo se reportaron efectos secundarios cardiovasculares en la comparación entre paliperidona y placebo. Los resultados arrojados no fueron concluyentes y la calidad de la evidencia fue baja por la imprecisión de los resultados.

- Dolor en el sitio de la inyección

En la comparación palmitato de paliperidona frente a placebo, la calidad de la evidencia fue moderada; sin embargo, los resultados no eran concluyentes. Las demás comparaciones presentaban calidad baja de la evidencia sin resultados concluyentes.

- Somnolencia

No se reportaron resultados concluyentes en las comparaciones entre paliperidona frente a placebo y risperidona frente a placebo. En el caso de la paliperidona, la calidad de la evidencia reportada fue moderada; mientras que en el caso de la risperidona la evidencia tuvo una calidad baja.

Tabla 63. Resumen de la evidencia sobre otros efectos secundarios en las comparaciones contra placebo

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Ganancia de peso						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 (15)	4	2.111	8 semanas a 12 meses	**RR: 2,75 (1,87; 4,03)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.386 PBO: 666	9 a 24 semanas	DM: 1,34 (0,97; 1,7)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Risperidona de depósito	Hosalli 2013 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0 (0,48; 9,18)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Prolongación del intervalo QT						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 368 PBO: 287	9 a 24 semanas	RR: 1,03 (0,09; 11,2)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dolor en el sitio de la inyección						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.460 PBO: 706	9 a 24 semanas	RR: 1,39 (0,97; 1,99)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 (15)	6	1713	8 semanas a 12 meses	RR: 1,13 (0,95; 1,35)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Infarto del Miocardio						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	4	PAL: 1.304 PBO: 629	9 a 24 semanas	RR: 0,33 (0,01; 8,06)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Somnolencia						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 1.467 PBO: 713	9 a 24 semanas	RR: 1,34 (0,71; 2,53)	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Risperidona de depósito	Hosalli 2013 (16)	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 2,27 (0,69; 7,45)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PBO: placebo; PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito.

Resultados en negrilla son significativos.

4.1.4.10.2. ADP frente a otros AP

En la tabla 66 se presentan los resultados de los desenlaces correspondientes a los efectos secundarios metabólicos, cardiovasculares, dolor y somnolencia de las comparaciones de APD frente a otros AP. Para los desenlaces infarto de miocardio y somnolencia, la calidad de la evidencia fue baja para las comparaciones y ninguna de ellas presentaba resultados concluyentes.

- Ganancia de peso

La comparación de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada mostró disminución del peso de los pacientes en tratamiento con el primero. La calidad de esta evidencia fue alta. La información detallada se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE para cada comparación.

- Dolor en el sitio de la inyección

Para la comparación de palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada hubo un aumento del riesgo de presentar este desenlace para el primer antipsicótico. La calidad de la evidencia fue moderada (19). La información detallada se presenta en el anexo 2 en los perfiles de evidencia de GRADE para cada comparación.

Tabla 64. Resumen de la evidencia sobre otros efectos secundarios en comparaciones entre AP

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Depósito de segunda generación frente a AP orales de segunda generación	Fusar-Poli 2013 (15)	5	2.050	Ganancia de peso 24 semanas a dos años	RR: 0,97 (0,54; 1,74)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 (19)	2	PAL: 985 RIS: 976	Ganancia de peso 13 a 53 semanas	DM -0,38 (-1,45; 0,69)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		2	PAL: 985 RIS: 976	Dolor en el sitio de la inyección 13 a 53 semanas	**RR: 3,12 (1,68; 5,78)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
		2	PAL: 985 RIS: 976	Infarto del miocardio en 13 a 53 semanas	RR: 2,91 (0,12; 71,28)	⊕⊕⊖⊖ Baja
		2	PAL: 985 RIS: 976	Somnolencia en 13 a 53 semanas	RR: 1,06 (0,67; 1,69)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Abreviaturas: PAL: palmitato de paliperidona; RIS: risperidona IM de acción prolongada. Resultados en negrilla son significativos.

4.2. Formulación de las recomendaciones

4.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Se utilizaron ocho artículos de los resultados de las búsquedas para la elaboración de las recomendaciones de esta pregunta (13-20). Adicional a la evidencia encontrada, se tuvieron en consideración las experiencias profesionales del grupo de expertos.

Durante las reuniones de formulación de recomendaciones se discutió ampliamente sobre la decisión de poner líneas de tratamiento para los APD; sin embargo, dadas la evidencia y las experiencias de los expertos, se decidió dejar el uso de estos según criterio clínico dentro de la lista de los que se encuentran disponibles. Se discutieron los posibles eventos adversos que los APD pueden presentar frente a su contraparte por vía oral. Dado lo anterior y los hallazgos en la literatura científica, se reafirmó que sea el psiquiatra quién considere cuándo se le puede ofrecer al paciente el manejo con este tipo de medicamentos.

Adicionalmente, se planteó el problema de los costos de estos para el uso en mantenimiento. El grupo de expertos evaluó esta posibilidad; sin embargo, aunque no se cuenta con un estudio de costo-efectividad en este momento, se tomó la decisión de seguir estrictamente la evidencia disponible en la literatura médica para hacer las recomendaciones.

Se hizo énfasis especial durante las reuniones de formulación de recomendaciones sobre el uso de APD, principalmente cuando se sospecha la no adherencia de los pacientes. Las intervenciones de los pacientes y sus representantes durante la discusión sobre el uso de estos como posible terapia en la fase aguda llevaron al GDG a formular recomendaciones para no emplearlos en fase aguda por la falta de evidencia que se presentaba. Sin embargo, se consideró la opción de la preferencia de los pacientes para su uso, por lo que se incluyó este ítem en las recomendaciones.

Los expertos, los pacientes y sus representantes enfatizaron la necesidad del uso de APD como una medida a la que se llega mediante común acuerdo de todas las partes involucradas en el tratamiento.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada medicamento y las consideraciones de los pacientes. En una amplia discusión el GDG determinó la pertinencia de cada una de las recomendaciones formuladas y su fortaleza, así como el punto de buena práctica clínica. Se determinaron por consenso las recomendaciones 6.1 y 6.2 debido a la ausencia de evidencia sobre indicaciones para el uso de los APD en la fase de mantenimiento.

4.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

La terapia farmacológica es uno de los pilares del tratamiento para los pacientes adultos con esquizofrenia. Uno de los factores que influyen en este tratamiento es la adherencia de los pacientes a esta terapia; los APD son medicamentos importantes para lograrlo. En algunas ocasiones los pacientes los prefieren dado que solo se necesita una aplicación mensual o quincenal en comparación con la toma diaria de AP por la vía oral.

Sin embargo, hay que considerar los potenciales eventos adversos de estos medicamentos, ya que después de su aplicación pueden ser de mayor severidad.

4.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de la ACPEF asistieron a todas las reuniones del grupo para el desarrollo de las recomendaciones finales. En cada reunión tuvieron la oportunidad de participar, así como en las diferentes votaciones que se realizaron.

Para estas recomendaciones en particular, su aporte fue crítico dado que consideraron la posibilidad de iniciar el suministro de APD en la fase aguda, argumentando la baja adherencia inicial de los pacientes al tratamiento por falta de conocimiento de la enfermedad. Esta observación fue tenida en cuenta para la formulación de las recomendaciones, así como para el análisis de la literatura encontrada.

Finalmente, los representantes fueron parte clave en la aprobación de las recomendaciones finales.

4.2.4. Recomendaciones

Recomendación 6.1. Se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales.

Recomendación fuerte.

Recomendación 6.2. Se sugiere el uso de los antipsicóticos de depósito para el manejo de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia cuando el paciente los prefiera...

Recomendación débil.

Recomendación 6.3. No se recomienda usar antipsicóticos de depósito en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

Recomendación 6.4. Si el médico y el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia han optado por el uso de antipsicóticos de depósito para la fase de mantenimiento, se sugiere escoger entre los siguientes antipsicóticos de depósito:

- Paliperidona
- Risperidona
- Flufenazina
- Haloperidol
- Pipotiazina.

Recomendación débil.

Punto de buena práctica 6.1. Las primeras prescripciones de un antipsicótico de depósito deben ser realizadas por un médico psiquiatra.

Punto de buena práctica clínica.

4.2.5. Requisitos estructurales

Para que el paciente con esquizofrenia en fase de mantenimiento de la enfermedad reciba la intervención farmacológica adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Equipo de salud mental entrenado que incluya la participación de psiquiatría y enfermería.
- Personal capacitado para brindar entrenamiento a MD generales en el uso de APD.
- Personal capacitado para brindar entrenamiento a familiares o acudientes sobre las precauciones que se debe tener con el paciente que recibe APD.
- Red de referencia y contrarreferencia para tratamiento del paciente en caso de ser necesario.
- APD recomendados (su prescripción inicial debe ser por MD psiquiatras).

4.2.6. Recomendaciones de investigación

Para esta pregunta no se realizó análisis económico específico alguno por parte del GDG para APD; sin embargo, dada la variación de precios en el mercado nacional, se hace necesaria una evaluación de este

tipo para una mejor caracterización de los medicamentos aquí mencionados y poder profundizar aún más los hallazgos que se presentan.

Por otra parte, existe la necesidad de estudios cabeza a cabeza entre los neurolépticos de depósito.

Referencias

1. Lacro JP, Dan LB, Doler CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry. 2002 Oct;63(10):892—909.
2. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. 2003 Nov;64(11):1308—15.
3. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. World J Psychiatry. 2012 Oct 22;2(5):74—82.
4. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. J Clin Psychopharmacol. 2003 Aug;23(4):389—99.
5. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov;52:S13—19.
6. Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov;52:S1—4.
7. Shajahan P, Spence E, Taylor M, Daniel D, Pelosi A. Comparison of the effectiveness of depot antipsychotics in routine clinical practice. The Psychiatrist. 2010 Jul 1;34(7):273—9.
8. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2001 Jul;62(7):545—51.
9. Uchida T, Suzuki T, Sakurai H, Tsutsumi C, Den R, Mimura M, et al. Ten year outcomes of outpatients with schizophrenia on conventional depot antipsychotics: a systematic chart review. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Sep;28(5):261—6.
10. Peuskens J, Olivares JM, Pecenak J, Tuma I, Bij de Weg H, Eriksson L, et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. Curr Med Res Opin. 2010 Mar;26(3):501—9.
11. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: Systematic review. Br J Psychiatry. 2009;195(SUPPL. 52):s43—s50.
12. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/
13. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD000307.

14. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001720.
15. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Mar;28(2):57—66.
16. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004161.
17. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18(1):53—66.
18. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011;127(1-3):83—92.
19. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD008296.
20. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001361.
21. Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. Int J Clin Pract. 2010 Jan;64(2):216—39.
22. Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov;52:S29—36.
23. Gentile S. Adverse Effects Associated with Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injection Treatment: A Comprehensive Systematic Review. Pharmacotherapy. 2013 Jun 17;
24. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov;52:S20—28.
25. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. Schizophr Res Treat. 2012;2012:407171.
26. Fernandez Sanchez A, Pinto-Meza A, Maria Haro J. Comparing the effi cacy of long-acting pharmaceutical forms (depot) versus oral pharmaceutical forms of atypical and conventional antipsychotics used in Spain for treating patients with schizophrenia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2009;2(1):5—28.
27. Turner MS, Stewart DW. Review of the evidence for the long-term efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychoses. J Psychopharmacol (Oxf). 2006 Nov 1;20(6 suppl):20—37.

28. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2008. 1135 p.

Apéndice 6.1

Cuadro de información para la prescripción de los APD

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Haloperidol decanoato	Típico	Antagonista dopaminérgico del receptor D2	Ampollas 50 (70,5 mg/ml) y 100 mg (141,04 mg/ml) Para aplicación IM	Dosis inicial: 10-15 veces la dosis oral para pacientes en tratamiento con dosis bajas de antipsicótico (equivalente aproximado: 10 mg/día de haloperidol).	10-20 veces la dosis previa de antipsicótico oral. Administración cada 4 semanas.	Dosis máxima: 100 mg. Máximo 20 veces más para pacientes con dosis orales más altas.
Flufenazina decanoato	Típico	Antagonista dopaminérgicos del receptor D2	Acción prolongada Para aplicación IM o subcutánea: ampolla x 25 mg/ml	Dosis inicial: 12,5-25 mg (0,5 a 1 ml). Dosis posteriores dependen de la respuesta del paciente.	12,5 mg/0,5 ml - 50 mg/2 ml.	Generalmente, no más de 50 mg/2 ml aplicados en intervalos no mayores a cada 4 semanas.
Palmitato de pipotiazina	Típico	Antagonista dopaminérgico del receptor D2	Ampolla 50 mg/ml	Dosis inicial 25 mg. Puede aumentarse de a 25-50 mg. Debe aplicarse IM en región glútea.	50-100 mg una vez al mes.	Máximo 200 mg una vez al mes.

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Risperidona de liberación prolongada	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos 5HT2A, dopaminérgicos D2, α1 y α2 adrenérgicos y antihistamínicos H1	Ampollas de 25 mg vial/kit, 37,5 mg vial/kit y 50 mg vial/kit Para aplicación IM	25-50 mg cada dos semanas; la medicación oral debe administrarse de forma conjunta con la inyección durante las primeras tres semanas, luego suspenderla. El aumento de dosis debe realizarse por lo menos cada cuatro semanas.	25-50 mg cada dos semanas. Dos dosis diferentes no deben aplicarse en una misma inyección.	50 mg cada dos semanas.
Palmitato de paliperidona	Atípico	Bloqueo de receptores serotoninérgicos 2A y bloqueo de receptores dopaminérgicos D2	Hay dos presentaciones diferentes del medicamento: Unas son de 25 mg (contiene 39 mg de palmitato de paliperidona), 50 mg (contienen 78 mg de palmitato de paliperidona), 75 mg (contienen 117 mg de palmitato de paliperidona), 100 mg (contiene 156 mg de palmitato de paliperidona) y 150 mg (contiene 234 mg de palmitato de	Iniciar con una dosis de 150 mg (234 mg) el primer día y una semana después 100 mg (156 mg), de aplicación IM.	La dosis de mantenimiento mensual es de 75 mg, en un rango de 25 a 150 mg. El ajuste de dosis de sebe hacer mensualmente.	150 mg mensual.

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
			paliperidona). Las otras son ampollas de 39, 78, 117, 156 y 150 mg.			
Aripiprazol	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos 5HT 2A. Agonista parcial de receptores D2				

Fuente: Adaptado de Stahl (28).

7. Tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales en fase aguda y de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia

a. Formulación del problema

I. Preguntas clínicas

Pregunta 7.1. ¿Para las personas mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia cuáles son las estrategias psicoterapéuticas o psicosociales iniciales efectivas para mejorar los desenlaces tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

ii. Fundamentación

Los síntomas de esquizofrenia inician en la adultez temprana y en la mayoría de pacientes se asocian a una grave discapacidad (1, 2). El curso del trastorno es variable, pero tiende a ser crónico con recaídas y recurrencias de síntomas psicóticos, intercaladas con períodos de remisión. Cuando se habla de recaída se hace referencia al empeoramiento de la sintomatología en un paciente en el que se había producido mejoría parcial; la recurrencia se refiere a la reaparición de síntomas en un paciente que ya se encontraba libre de ellos. Es importante el control sintomático permanente porque las recaídas y recurrencias disminuyen la frecuencia y duración de los episodios de remisión, empeoran la discapacidad y aumentan la resistencia al tratamiento (3).

Tras un primer episodio psicótico, entre el 15% y el 35% de pacientes se recuperan en el primer año y entre el 30% y el 60% a los dos años. Por otro lado, la tasa de recaída es hasta de 56% a los dos años y 82% a los cinco años. Una recaída aumenta el riesgo de tener otras. A mayor cantidad de episodios psicóticos, la recuperación funcional es menor y mayor el compromiso del funcionamiento global del paciente.

La tasa de recaídas depende en parte de la adherencia al tratamiento con fármacos AP; es frecuente que los pacientes los suspendan total o parcialmente, lo cual lleva a recaídas psicóticas, aumento de las hospitalizaciones y peor pronóstico. Esto tiene como consecuencia mayor estrés y estigma social para el paciente y su familia, como también un incremento de los costos económicos para las familias, la sociedad y el sistema de salud (4).

La recuperación sintomática ocurre en aproximadamente el 80% de los pacientes, y la recuperación funcional se da en alrededor de un 50%; esta última depende más de la presencia de síntomas negativos y cognitivos, y es la que determina la independencia del paciente (5). Estos dos tipos de síntomas generalmente se mantienen durante todo el curso del trastorno, porque los fármacos no son eficaces contra ellos, y tienen un gran impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida tanto del paciente como de su familia (4).

Por lo anterior, se considera que el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia debe ser integral, tanto con fármacos como con otro tipo de intervenciones psicológicas y psicosociales que tengan impacto en el pronóstico al disminuir el estrés, los síntomas, la discapacidad, el riesgo de suicidio, la carga sobre los cuidadores y mejorar de la calidad de vida, la comunicación, los mecanismos de adaptación y la adherencia al tratamiento farmacológico (6).

Las intervenciones psicológicas y psicosociales son acciones dirigidas a la solución de problemas psicológicos y sociales, en las cuales se espera que los sujetos participantes actúen. Entre las intervenciones psicosociales y psicológicas que se han desarrollado para la esquizofrenia están las siguientes: intervención familiar, psicoeducación, entrenamiento en habilidades sociales, consejería, y terapias de adherencia, ocupacional, cognitivo-conductual, psicodinámica y de apoyo. Además, hay combinaciones de dos o más intervenciones psicosociales que se han denominado terapias multimodales (7). La gran cantidad de intervenciones existentes ha generado amplia variabilidad en la práctica clínica.

En la actualidad, no hay consenso sobre cuáles son las intervenciones psicológicas y psicosociales que deben recomendarse a los pacientes con esquizofrenia, lo cual se refleja en la discordancia existente entre las GPC de distintos países (8). Deben tenerse en cuenta las particularidades de la población en las que se van a aplicar, incluyendo factores demográficos, legales, sociales y del sistema de salud (9). Por esta razón en la elaboración de la presente *Guía* se incluyeron estas intervenciones y se dan las recomendaciones correspondientes para cada una de ellas.

1. TCC

Esta es una técnica desarrollada inicialmente para el manejo de pacientes con depresión y ansiedad; sin embargo, hace más de 50 años se describió su utilidad en pacientes con síntomas psicóticos (10). En 1952 Beck la utilizó en un paciente con ideas delirantes de contenido paranoide; eventualmente el paciente fue capaz de reconocer la irrealidad de sus ideas (11).

La TCC se ha utilizado principalmente en pacientes con esquizofrenia crónica y de difícil manejo; gradualmente se ha ido demostrando su utilidad para el manejo de pacientes con primer episodio psicótico o incluso de pacientes en fase prepsicótica o prodrómica de la enfermedad (12).

La TCC utiliza técnicas más estructuradas que otro tipo de psicoterapias; en esquizofrenia se basa en la misma técnica utilizada para depresión y ansiedad; sin embargo, se modifica teniendo en cuenta las limitaciones que produce la enfermedad por sí misma (10, 11).

Las técnicas de TCC utilizan la discusión de sentimientos, pensamientos y acciones, con el fin de lograr un mejor entendimiento de los síntomas; se pretende unir los patrones de pensamientos y sentimientos del paciente con sus conductas. El paciente debe participar en la terapia con la idea de cambiar sus patrones habituales de pensamiento; examinar la evidencia a favor y en contra de las creencias; y utilizar habilidades de razonamiento o su experiencia para desarrollar interpretaciones alternativas que le permitan modificar su conducta (13).

Cuando hay síntomas persistentes (delirios o alucinaciones), se busca trabajar con técnicas de adaptación que le permitan al paciente modificar su conducta, aun en presencia de ellos; la idea es lograr que el paciente rompa el ciclo de aislamiento derivado de los síntomas para mejorar su socialización. También se emplean para el manejo de síntomas negativos cuyo objetivo es disminuir la ansiedad; se busca dar un significado diferente que permita un manejo más adecuado de estos síntomas (11).

Otro uso de la TCC es la prevención de recaídas. Para ello se discute específicamente con el paciente la necesidad de tratamiento, se hace una evaluación costo-beneficio del mismo y se trata de incluir al paciente en la toma de decisiones al respecto; la finalidad es mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico (11). La idea es que se puedan tener por lo menos diez sesiones planeadas en los primeros seis meses (10).

2. Terapia de adherencia

Las tasas de no adherencia a los medicamentos AP están entre 50% y 80%; hay cinco veces más recaídas en los pacientes no adherentes, lo que produce mayor carga social y económica. Si se lograra adherencia completa, las tasas de recaída llegarían a 15% en el primer año (50% actualmente), motivo por el que la falta de adherencia se considera la principal causa prevenible de morbilidad psiquiátrica (14, 15).

Hay muchos factores que influyen en la decisión de un paciente de tomar o no el medicamento, entre ellos están la conciencia de enfermedad y las creencias sobre el medicamento y sus efectos adversos; hay otros determinantes que tienen que ver con la alianza entre el paciente y el terapeuta y con factores étnicos y culturales (16).

La terapia de adherencia es una terapia individual breve con una aproximación cognitivo-conductual y basada en intervenciones motivacionales. La intervención es colaborativa y centrada en el paciente. El objetivo principal es promover la adherencia en personas con esquizofrenia; el objetivo final es tomar una decisión frente al tratamiento que involucre al terapeuta y también al paciente; este se convierte en parte activa del manejo y de la toma de decisiones.

Se plantea que la adherencia mejora en la medida en que el paciente es involucrado en las decisiones sobre su manejo (14). La aproximación que se usa es breve y práctica y puede usarse en pacientes intra- y extrahospitalarios; la intervención consiste en sesiones (entre cuatro y seis) de 20-60 minutos que se pueden llevar a cabo una o dos veces por semana.

En las dos primeras sesiones se revisa la historia de su enfermedad y se conceptualiza el problema; en las dos siguientes se discute más específicamente sobre los síntomas y efectos adversos del tratamiento; y en las dos finales se habla del estigma asociado al tratamiento. En pacientes psicóticos la aproximación es un poco distinta: se busca una alianza terapéutica más sólida, con resolución guiada de problemas y un componente educacional mayor (16).

3. Terapia de apoyo

Una de las características principales de las intervenciones para personas con esquizofrenia es que proveen apoyo, independientemente de la orientación específica de la psicoterapia; los elementos claves que definen una terapia como de apoyo tienen que ver con el mantenimiento de una situación actual o la mejoría de habilidades de adaptación preexistentes.

No hay una definición aceptada universalmente de terapia de apoyo; esta terapia se refiere a cualquier intervención individual que tiene el objetivo de mantener el funcionamiento actual o ayudar a la persona con sus habilidades preexistentes; busca mejorar la adaptación, más que cambiar los mecanismos de defensa existentes. No incluye intervenciones cuyo objetivo es educar, entrenar o cambiar mecanismos de adaptación (17).

La mayoría de definiciones de terapia de apoyo están de acuerdo en que su propósito es la reducción inmediata de la ansiedad y mantener una relación terapeuta-paciente positiva, pero no hay interés en la

transferencia, se utiliza poco la interpretación, más la clarificación y sugestión. Para muchos esta intervención puede usarse en distintos tipos de aproximaciones terapéuticas, más que constituirse como un tipo de terapia en sí. Se considera un tipo de terapia útil en pacientes con mal funcionamiento psicosocial, muy frágiles o con muy poca motivación para la iniciación de otro tipo de terapia más centrada en la expresión (18).

4. Intervención familiar

La familia del paciente con diagnóstico de esquizofrenia se ve enfrentada a grandes dificultades en el manejo del paciente y a un alto costo económico, social y emocional. En 1972 se publicó un estudio que mostró que las personas con diagnóstico de esquizofrenia cuyas familias tenían alta emoción expresada (crítica, hostilidad, sobreenvolvimiento) tenían más recaídas que los pacientes cuyas familias expresaban menos sus emociones (14).

Por lo anterior se empezó a investigar la intervención con las familias de los pacientes como una forma para mejorar el pronóstico a largo plazo: el componente principal de la terapia es psicoeducativo e incluye temas como la enfermedad (etiología, curso, tratamiento, pronóstico), apoyo familiar, intervención en crisis y resolución de problemas. Se pretende que la familia y el paciente aprendan la importancia de la adherencia terapéutica y que los familiares tengan herramientas que les permitan enfrentarse a la falta de adherencia por parte del paciente, a las recaídas y a las conductas disruptivas. También se pretende que aprendan a manejar el estrés que genera tener un familiar con una enfermedad mental.

Para una intervención familiar se pueden usar múltiples estrategias, que pueden incluir: a) construir una alianza con los cuidadores; b) disminuir el ambiente adverso en la familia; c) aumentar la capacidad de los familiares para detectar y resolver problemas; d) disminuir expresiones de rabia y culpa por parte de los familiares; e) mantener expectativas razonables sobre el rendimiento del paciente; f) lograr que haya límites claros entre el paciente y sus familiares; y g) lograr cambiar el comportamiento y sistema de creencias de los familiares (19).

5. Psicoeducación

Los programas de psicoeducación se basan en la educación a una persona con un trastorno mental, en áreas que son útiles para su tratamiento y rehabilitación; se enfocan en la adquisición de conocimientos y en su potencial influencia en cambios conductuales (20). Implica brindar al paciente información sobre su diagnóstico, tratamiento, pronóstico, mecanismos de afrontamiento y derechos; se pretende que el paciente se empodere de su tratamiento mediante la obtención de información sobre su

enfermedad, y de esta forma logre mejorar sus mecanismos para afrontar los síntomas y manejarlos más adecuadamente (21).

Las intervenciones psicoeducativas son aquellas intervenciones, individuales o grupales, que se dan por la interacción directa entre el paciente y quien provee la información. Sus objetivos principales tienen que ver con la disminución de rehospitalización a través de la mejoría de la adherencia al tratamiento farmacológico; además de esto, intenta mejorar la adaptación del paciente a sus síntomas y, de esta forma, lograr un cambio conductual que tenga impacto en el funcionamiento del paciente (20).

La psicoeducación también puede impartirse a la familia del paciente. La **psicoeducación familiar** surgió a finales de los años 70, cuando se identificó a la familia como un factor asociado a la persistencia de síntomas en esquizofrenia. Se desarrolló por Andersen en 1908; este modelo incluye el compromiso de la familia y el paciente, brindar educación sobre la enfermedad y el tratamiento y guiarlos sobre la recuperación. La idea es que debe constituirse como un proceso cuidadoso y gradual que promueva una recuperación sintomática fuerte y sostenida, que prevenga las recaídas, y que tenga impacto en la rehabilitación vocacional y social y en la resolución de problemas (22).

El enfoque psicoeducativo reconoce la cronicidad de la esquizofrenia y la importancia de la familia en la recuperación del paciente; se trata de educar a las familias sobre cómo sus conductas hacia el paciente pueden facilitar o impedir su recuperación. Los programas de psicoeducación familiar pueden tener diferencias en formato (una familia, grupos de familias), estructura (incluir o no al paciente), duración e intensidad del tratamiento, y sitio de realización (hospital, consultorio, casa). También pueden usar distintas técnicas y darles énfasis variable (didáctico, emocional, cognitivo, conductual, rehabilitador y sistémica). Todas se enfocan en la resiliencia y fortalezas de la familia y en cómo estas pueden influir en la recuperación sintomática y funcional del paciente (22).

6. Entrenamiento en habilidades sociales

Se empezó a desarrollar en los 70 cuando se observó que los déficits en la competencia social son síntomas centrales en los pacientes con esquizofrenia y producen aislamiento, disminución funcional y comprometen la calidad de vida. Es una técnica conductual que usa instrucción, modelamiento, ensayo, retroalimentación y trabajo en casa, y cuya idea es enseñar o reforzar habilidades sociales. Usualmente se enfoca en aspectos muy específicos de la conducta como el contacto visual, el lenguaje corporal y el discurso, y también intenta cubrir áreas más generales como la disfunción en el autocuidado, el manejo de los síntomas y medicamentos, las herramientas vocacionales y la recreación (23,24).

La teoría que subyace a esta terapia es el principio de aprendizaje. Se reconocen la recompensa y el castigo como herramientas primarias de aprendizaje, pero hay personas que aprenden por otros métodos como observación e instrucción directa. Esto ha hecho que se utilicen otros métodos que involucren demostraciones conductuales, juegos de roles, entrenamiento, modelamiento, reforzamiento secundario y también que se busque la generalización de la conducta por medio de tareas por fuera de la sesión (25).

7. Terapia ocupacional

La esquizofrenia se caracteriza por la presencia de síntomas negativos, que tienen que ver con la disminución de la motivación, iniciativa y expresión emocional; estos generan indiferencia y aislamiento frente al contacto social e interacción emocional; las dificultades en las relaciones interpersonales influyen en las actividades de la vida diaria del paciente, llevándolo a mayor aislamiento y discapacidad (26,27).

La terapia ocupacional se basa en la realización de diferentes actividades que le permiten al paciente experimentar con otros y comunicarse; se ha visto que esta terapia se relaciona con un mejor funcionamiento social y disminución de la presencia de síntomas negativos. Las actividades terapéuticas de este tipo tienen tres características principales: 1. Participación en actividades, 2. Consecución de una meta, 3. Se hacen paso a paso (26). Esta intervención se basa en la ciencia ocupacional, que afirma que el estar comprometido en actividades significativas y satisfactorias contribuye a mejorar la salud en general y a la percepción de bienestar del paciente, y lleva a un mejor funcionamiento social, a la inclusión social, a la mejoría de relaciones en su ambiente local y a la autoestima (27,28).

iii. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias de intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas más adecuadas para Colombia basadas en la evidencia para el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda y de mantenimiento.
Aspecto clínico	Rehabilitación psicosocial inicial del paciente con diagnóstico de esquizofrenia.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar, psicólogos clínicos, enfermeros, terapeutas ocupacionales en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorio como hospitalario.
Población blanco	Personas de 18 años o más que tengan diagnóstico de esquizofrenia por el sistema de diagnóstico de la *CIE-10* (categoría F20), con inicio antes de los 60 años.
Alternativas identificadas	5. TCC. 6. Terapia de adherencia. 7. Consejería y terapia de apoyo. 8. Terapia de familia. 9. Psicoeducación al paciente y a la familia (acompañamiento familiar). 10. Entrenamiento en habilidades sociales. 11. Terapia ocupacional. 12. Terapia orientada dinámicamente. Comparados con tratamiento usual.
Desenlaces críticos	8. Adherencia al tratamiento 9. Recurrencia/exacerbación o recaída 10. Hospitalizaciones 11. Funcionamiento social 12. Desenlaces familiares (incluye carga) 13. Calidad de vida 14. Estatus ocupacional.
Desenlaces importantes	15. Respuesta al tratamiento: síntomas 16. Suicidio
Desarrollo de la RSL	
A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1, búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la	

recomendación relacionada con esta pregunta de la guía de NICE 82 (29). Sus metaanálisis fueron actualizados o tomados como base para nuevos metaanálisis, corriendo una nueva estrategia de búsqueda desde el año 2008 hasta la actualidad.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase y Cochrane para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta diciembre de 2013. De acuerdo con la guía metodológica, se buscaron en una primera fase RSL que actualizaran la evidencia de las revisiones sistemáticas de la guía fuente y en una segunda fase se procedió a hacer búsquedas de ECA para la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se llevó a cabo una búsqueda de novo para terapia ocupacional (tabla 67).
Criterios de inclusión y de exclusión	Población: personas de 18 años o más que tengan diagnóstico de esquizofrenia por el sistema de diagnóstico de la *CIE-10* (categoría F20), con inicio antes de los 60 años. Intervenciones: TCC, terapia de adherencia, consejería y terapia de apoyo, terapia de familia, psicoeducación al paciente y a la familia (acompañamiento familiar), entrenamiento en habilidades sociales, terapia ocupacional, terapia orientada dinámicamente. Comparador: Tratamiento usual. Desenlaces: adherencia al tratamiento, respuesta al tratamiento: síntomas, recurrencia/exacerbación o recaída, hospitalizaciones, funcionamiento social, desenlaces familiares (incluye carga), calidad de vida, estatus ocupacional y suicidio. Idiomas: inglés, español, italiano, portugués, francés. Tipos de estudio: ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Excluidos: personas con otros trastornos psicóticos, mujeres en embarazo con diagnóstico de esquizofrenia, personas menores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia, personas con esquizofrenia de inicio muy tardío (inicio después de los 60 años).
Selección de estudios	El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "aceptable" o "alta calidad" de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. **6. TCC** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed quince referencias, de las cuales se seleccionaron cuatro para apreciar, y en Embase 96, de las cuales se seleccionaron dos para apreciar. Debido a la superposición de referencias entre bases de datos, quedaron cuatro y se adicionaron dos de la base de datos de Cochrane y dos de PsycINFO, para un total de ocho apreciadas. De los ocho artículos apreciados se incluyeron tres para la elaboración de la recomendación, y se excluyeron cinco por las siguientes razones: tres cuyos objetivos no concordaban con la pregunta de la *Guía*, uno era una revisión narrativa y uno tenía baja calidad metodológica. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 167 referencias, de las cuales se seleccionaron 25 para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 167 referencias, de las cuales se seleccionaron 22 artículos para apreciar. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron 29 artículos escogidos por pares. De

	estos se excluyeron dos títulos por ser otro informe un mismo estudio y diez por no responder la pregunta, al tratarse de intervenciones multimodales o en poblaciones diferentes, como cualquier tipo de psicosis o con resistencia al tratamiento. Por tanto, quedaron 17 artículos de Pubmed y Embase para apreciar, a los cuales se sumaron dos encontrados en la búsqueda en la base de datos PsycINFO. De los 19 artículos apreciados por pares expertos, se incluyeron seis para la elaboración de la recomendación y se excluyeron trece por las siguientes razones: nueve no eran relevantes para la pregunta, dos no eran ensayos clínicos y dos por deficiencias metodológicas. **Terapia de adherencia** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed cinco artículos, de los cuales se seleccionaron dos para apreciar, y de Embase se obtuvieron tres referencias, de las cuales se seleccionaron dos artículos para apreciar. Al juntar ambas bases de datos quedaron cuatro referencias: una era un resumen de un congreso y tres no se pudieron conseguir en texto completo, por lo que no se enviaron a expertos para apreciación crítica. No obstante, sí se envió a apreciación por pares la revisión sistemática sobre el tema de 2009 que se encontró en la base de datos de Cochrane; aunque tiene buena calidad metodológica, se excluyó porque la comparación analizada era con otro tratamiento activo y no con tratamiento usual, como se requiere por la pregunta de la *Guía*. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron seis referencias, de las cuales se seleccionaron cuatro para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron catorce, de las cuales se seleccionaron siete para apreciar. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron ocho artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron dos por ser resúmenes de congresos. Por tanto, quedaron seis artículos de Pubmed y Embase para apreciar. De los seis artículos apreciados por pares expertos, se incluyeron dos para la elaboración de la recomendación y se excluyeron cuatro por las siguientes razones: tres no eran relevantes para la pregunta y uno por deficiencias metodológicas. **7. Consejería y terapia de apoyo** En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se encontraron en Pubmed once referencias y de Embase se obtuvieron 21. No se seleccionó ninguna. No obstante, se envió a apreciación por pares la revisión sistemática sobre el tema de 2007 que se encontró en la base de datos de Cochrane. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 28 referencias, de las cuales se seleccionaron tres para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 99, de las cuales se seleccionaron cinco para apreciar. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron siete artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron tres por no ser relevantes para la pregunta y uno por ser un duplicado. Por tanto, quedaron tres artículos de Pubmed y Embase, que al ser apreciados por pares expertos se excluyeron por no ser relevantes para la pregunta, pues el comparador era un tratamiento activo. No se seleccionó ningún ensayo clínico. • **Terapia de familia** En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se encontraron en Pubmed quince referencias, de las cuales se seleccionaron dos para apreciar, y de Embase se obtuvieron 19, de las cuales se seleccionaron cinco, también para apreciar. Debido a la superposición de referencias entre bases de datos, quedaron seis, se excluyó una por ser un resumen y se apreciaron

	cinco. De los cinco artículos apreciados se incluyeron dos para la elaboración de la recomendación y se excluyeron tres porque uno era una revisión narrativa, uno un protocolo y uno no era pertinente para la pregunta. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 23 referencias, de las cuales se seleccionaron siete para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 72 referencias, de las cuales se seleccionaron seis. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron ocho artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron cuatro: dos por no responder a la pregunta, al tratarse de intervenciones multimodales; uno comprendía poblaciones diferentes de esquizofrenia; y uno tenía desenlaces no incluidos en la pregunta de la *Guía*. También dejó de apreciarse uno porque fue imposible conseguir el texto completo. Por tanto, quedaron tres artículos de Pubmed y Embase para apreciar. De los tres artículos apreciados por pares expertos, dos se incluyeron para la elaboración de la recomendación y uno se excluyó porque no comparó con tratamiento usual. • **Psicoeducación al paciente y a la familia (acompañamiento familiar)** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed cinco referencias, de las cuales se seleccionaron dos para apreciar, y de Embase se obtuvieron 32, de las cuales se seleccionaron tres, también para apreciar. Debido a la superposición de referencias entre bases de datos, quedaron cuatro, de las que solo se apreciaron dos. Dos no se tuvieron en cuenta porque una era un resumen y de la otra no se pudo obtener el texto completo. Los dos artículos apreciados fueron incluidos para la elaboración de la recomendación. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 25 referencias, de las cuales se seleccionaron ocho para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 75, de las cuales se seleccionaron 22. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron 22 artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron ocho por no ser relevantes para la pregunta de la *Guía*, uno por ser un protocolo y uno por ser un resumen. También dejó de apreciarse uno porque fue imposible conseguir el texto completo. Por tanto, quedaron once artículos de Pubmed y Embase para apreciar. De los once artículos apreciados por pares expertos, se incluyeron 5 para la formulación de las recomendaciones y se excluyeron 7. Las razones de exclusión fueron: uno por baja calidad metodológica, seis por no ser pertinentes para la pregunta (en tres no comparaban con tratamiento usual, uno era una intervención multimodal y uno fue realizado en población carcelaria). **1. Entrenamiento en habilidades sociales** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed seis referencias, de las cuales se seleccionaron dos para apreciar, y de Embase se obtuvieron cinco, de las cuales se seleccionó una, también para apreciar. Debido a la superposición de referencias entre bases de datos, quedaron dos para apreciar y se envió a apreciación una adicional de la búsqueda en Cochrane. De los tres artículos apreciados, los expertos incluyeron dos para la elaboración de la recomendación, y se excluyó la revisión de Cochrane, porque evaluaba entrenamiento en habilidades de vida y no sociales. Las revisiones sistemáticas que se habían incluido de acuerdo con la evaluación de los expertos, que eran la de Kurtz 2008 (30) y Pilling 2002 (31), tenían buena calidad metodológica. No obstante, en los metaanálisis no hicieron separación de las comparaciones con otros tratamientos psicosociales activos ni con el tratamiento usual. Por tanto, no se pudieron tomar

	los resultados de dichos metaanálisis para contestar la pregunta de la *Guía,* que era específica en la comparación con el tratamiento usual. Se emplearon los datos de los metaanálisis de la guía NICE. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 30 referencias, de las cuales se seleccionaron once para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 61, de las cuales se seleccionaron 16. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron 23 artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron catorce: nueve por no responder a la pregunta, al tratarse de intervenciones multimodales; tres por ser comparación con tratamiento activo; uno por tratar poblaciones sin esquizofrenia; y uno no era un ensayo clínico controlado. Además, dos artículos no pudieron encontrarse en texto completo. Por tanto, quedaron siete artículos de Pubmed y Embase, que fueron apreciados por pares expertos; se incluyó uno para la elaboración de la recomendación. Los seis restantes se excluyeron, tres por no ser pertinentes para la pregunta de la *Guía* por ser intervenciones multimodales, uno por ser de otra intervención y dos por comparar con tratamiento activo. **2. Terapia ocupacional** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed cuatro referencias, de las cuales no se seleccionó ninguna para apreciar, y de Embase se obtuvo una, que tampoco fue pertinente para la pregunta. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron 56 referencias, de las cuales se seleccionaron siete para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 64, de las cuales se seleccionaron cuatro. Debido a que se repiten referencias entre las dos bases de datos, quedaron siete artículos escogidos por pares. De estos se excluyeron dos, uno por ser cuasiexperimental y uno por ser un duplicado. Por tanto, quedaron cinco artículos de Pubmed y Embase, que fueron apreciados por pares expertos: se incluyeron dos para la elaboración de la recomendación y se excluyeron tres por no ser pertinentes para la pregunta de la guía. **3. Terapia orientada dinámicamente** En la búsqueda de revisiones sistemáticas se encontraron en Pubmed tres referencias, de las cuales no se seleccionó ninguna para apreciar, y de Embase se obtuvieron cuatro, que tampoco se encontraron pertinentes para apreciar por expertos. Se envió a expertos la revisión sistemática encontrada en Cochrane sobre el tema, la cual fue incluida para la elaboración de la recomendación. En la búsqueda de ensayos clínicos, en Pubmed se encontraron dos referencias, de las cuales se seleccionó una para apreciar en texto completo. En Embase se encontraron 16, de las cuales no se seleccionó ninguna. Quedó un artículo escogido por pares, que se envió a apreciación por expertos, el cual fue excluido por ser un estudio cuasi experimental.
Listado de estudios incluidos y excluidos	**<u>Incluidos</u>** <u>TCC</u> Bird 2010 (32), Grant 2012 (33), Klingberg 2010 (34), Lincoln 2012 (35), Lysaker 2009 (36), Malik 2009 (37), Rathod 2013 (38), Sarin 2011 (39), Wykes 2008 (40). <u>Terapia de adherencia</u> Schulz 2013 (41), Staring 2010 (42)

	Consejería y terapia de apoyo Buckley 2007 (17) Terapia de familia Andrade-Rodrigues 2008 (43), Bressi 2008 (44), Koolaee 2010 (45), Pharoah 2012 (19). Psicoeducación al paciente y a la familia (acompañamiento familiar) Chabannes 2008 (46), Chan 2009 (47), Kulhara 2009 (48), Lincoln 2007 (49), Sharif 2012 (50), Vickar 2009 (51), Xia 2011(20). Entrenamiento en habilidades sociales Rus-Calafell 2013 (52) Terapia ocupacional Foruzandeh 2013 (27), Tatsumi 2011 (26) Terapia orientada dinámicamente Malmberg 2009 (53) **Excluidos** TCC Barretto 2009 (54), Bechdolf 2010 (55), Birchwood 2011 (56), Farhall 2009 (57), Haddock 2009 (58), Jones 2012 (13), Klingberg 2012 (59), Klingberg 2012 (60), Lynch 2010 (61), McGrath 2009 (62), Naeem 2013 (63), Penn 2009 (64), Penn 2011 (65), Pinninti 2010 (66), Premkumar 2011 (67), Puschner 2009 (68), Sivec 2012 (69), Turkington 2008 (70), Veltro 2008 (71). Terapia de adherencia Anderson 2010 (72), Cavezza 2013 (73), McIntosh 2009 (74), Patel 2013 (75) Consejería y terapia de apoyo Eack 2009 (76), Penn 2009 (64). Terapia de familia Chien 2013 (77), Giron 2010 (78), Kopelowicz 2012 (79), Meis 2013 (80), Pitkanen 2013 (81). Psicoeducación al paciente y a la familia (acompañamiento familiar) Aho-Mustonen 2011 (82), Bechdolf 2010 (55), Breitborde 2011 (83), Kopelowicz 2012 (79), Nasr 2009 (84). Entrenamiento en habilidades sociales Fung 2011 (85), Galderisi 2010 (86), Horan 2011 (87), Kurtz 2008 (88), Mueser 2010 (89), Park 2011 (90), Penades 2013 (91), Pilling 2002 (31), Sungur 2011 (92), Tungpunkom 2012 (93), Valencia 2010 (94) Terapia ocupacional Cook 2009 (95), Ojeda 2012 (96), Trapp 2013 (97) Terapia orientada dinámicamente Gottdiener 2006 (98), Rosenbaum 2012 (99)

Tabla 65. Estrategias de búsqueda para la pregunta 7.1

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
TCC				
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND ((((((((("cognitive therapy") OR "behavior therapy") OR "behaviour therapy") OR "cognitive behavior therapy") OR "cognitive psychotherapy") OR "behavior psychotherapy") OR "behaviour psychotherapy")) AND (Spanish[lang] OR English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang])))) AND ((("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	167
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND ((((((((("cognitive therapy") OR "behavior therapy") OR "behaviour therapy") OR "cognitive behavior therapy") OR "cognitive psychotherapy") OR "behavior psychotherapy") OR "behaviour psychotherapy")) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (Spanish[lang] OR English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang])))) AND "Meta-Analysis"[Publication Type]	Metaanálisis o RSL. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	15
Embase	('schizophrenia'/syn and ([article]/lim or [review]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and ([adult]/lim or [aged]/lim) and [humans]/lim and [2008-2013]/py) and (('cognitive therapy'/exp or 'behavior therapy'/exp or 'behaviour therapy' or 'cognitive behavior therapy'/exp or 'cognitive psychotherapy' or 'behavior psychotherapy' or 'behaviour psychotherapy' and [2008-2014]/py) and ('clinical trial'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de)	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado.	2008-2013	196

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
Embase	('schizophrenia'/syn and ([article]/lim or [review]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and ([adult]/lim or [aged]/lim) and [humans]/lim and [2008-2014]/py) and (('cognitive therapy'/exp or 'behavior therapy'/exp or 'behaviour therapy' or 'cognitive behavior therapy'/exp or 'cognitive psychotherapy' or 'behavior psychotherapy' or 'behaviour psychotherapy' and [2008-2014]/py) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis o RSL.	2008-2013	96
Terapia de adherencia				
PubMed	Search (schizophrenia) AND ((("compliance therapy") OR "adherence therapy") OR "concordance therapy") Filters: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31; English; French; Spanish; Portuguese; Italian	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	6
PubMed	Search (schizophrenia) AND ((("compliance therapy") OR "adherence therapy") OR "concordance therapy") Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31; English; French; Spanish; Portuguese; Italian	Metaanálisis, revisiones sistemáticas.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	5
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('compliance therapy' or 'adherence therapy' or 'concordance therapy')) and ('clinical trial'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'randomized controlled trial'/de	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado.	2008-2014	14

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('compliance therapy' or 'adherence therapy' or 'concordance therapy')) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis y revisiones sistemáticas.	2008-2014	3
Consejería y terapia de apoyo				
PubMed	Search ((((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND ((("clinical trial"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND ((((counseling) OR counselling) OR "supportive therapy") OR "supportive psychotherapy")	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	28
PubMed	Search (((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND (((((counseling) OR counselling) OR "supportive therapy") OR "supportive psychotherapy") AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])))	Metaanálisis, Revisiones sistemáticas	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	11
Embase	('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and (('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'randomized controlled trial'/de)) and ('counseling'/exp or 'counselling'/exp or 'supportive therapy' or 'supportive psychotherapy')	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado.	2008-2014	99

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('counseling'/exp or 'counselling'/exp or 'supportive therapy' or 'supportive psychotherapy')) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis y revisiones sistemáticas	2008-2014	21
Terapia de familia				
PubMed	Search ((((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND ((("clinical trial"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (((((("family therapy") OR "family intervention") OR "family systems therapy") OR "family counseling") OR "family counselling")	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013.	23
PubMed	Search (((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND (((((("family therapy") OR "family intervention") OR "family systems therapy") OR "family counseling") OR "family counselling")	Metaanálisis, revisiones sistemáticas	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	15
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('family therapy'/exp or 'family therapy' or 'family intervention'/exp or 'family intervention' or 'family systems therapy' or 'family counseling'/exp or 'family counseling' or 'family counselling'/exp or 'family counselling')) and ('clinical trial'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'intervention study'/de or 'randomized controlled trial'/de)	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado.	2008-2014	72

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('family therapy'/exp or 'family therapy' or 'family intervention'/exp or 'family intervention' or 'family systems therapy' or 'family counseling'/exp or 'family counseling' or 'family counselling'/exp or 'family counselling')) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis y revisiones sistemáticas.	2008-2014	19
Psicoeducación				
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND (psychoeducation AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND ((("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	25
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND (psychoeducation AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND "Meta-Analysis"[Publication Type]	Metaanálisis	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	5
Embase	'schizophrenia'/exp OR schizophrenia OR ('schizophrenia and disorders with psychotic features'/exp OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features' AND [2008-2013]/py) OR ('catatonic schizophrenia'/exp OR 'catatonic schizophrenia' AND [2008-2013]/py) OR ('paranoid schizophrenia'/exp OR 'paranoid schizophrenia' AND [2008-2013]/py) OR ('disorganized schizophrenia'/exp OR 'disorganized schizophrenia' AND [2008-2013]/py) AND ('psychoeducation'/exp OR psychoeducation) AND ('randomized	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado,	2008-2013	200

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
	controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2008-2013]/py	estudio clínico mayor.		
Embase	('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('psychoeducation'/exp OR psychoeducation) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis y revisiones sistemáticas	2008-2014	32
Entrenamiento en habilidades sociales				
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND ((((social skill training AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))))) OR (social skills training AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))))) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND ((("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	30
PubMed	(((schizophrenia AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND ((((social skill training AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))))) OR (social skills training AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR	Metaanálisis	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	6

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
	Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))))) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))) AND "Meta-Analysis"[Publication Type]			
Embase	'schizophrenia'/exp OR schizophrenia OR ('schizophrenia and disorders with psychotic features'/exp OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features' AND [2008-2013]/py) OR ('catatonic schizophrenia'/exp OR 'catatonic schizophrenia' AND [2008-2013]/py) OR ('paranoid schizophrenia'/exp OR 'paranoid schizophrenia' AND [2008-2013]/py) OR ('disorganized schizophrenia'/exp OR 'disorganized schizophrenia' AND [2008-2013]/py) AND ('social skills training'/exp OR 'social skills training' AND [2008-2013]/py OR ('social skill'/exp OR 'social skill' AND [2008-2013]/py)) AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2008-2013]/py	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado, estudio clínico mayor.	2008-2013	61
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('social skills training'/exp OR 'social skills training' AND [2008-2013]/py OR ('social skill'/exp OR 'social skill' AND [2008-2013]/py)) and ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de)	Metaanálisis y revisiones sistemáticas	2008-2014	5
Terapia ocupacional				
PubMed	Search (schizophrenia) AND "occupational therapy" Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués,	Sin límite de tiempo.	56

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
		español.		
PubMed	(schizophrenia) AND "occupational therapy" Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	Revisión sistemática o metaanálisis	Sin límite de tiempo	4
Embase	(('schizophrenia'/exp or schizophrenia) and 'occupational therapy') and ('clinical trial'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'randomized controlled trial'/de)	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado, estudio clínico mayor.	Sin límite de tiempo	64
Embase	(('schizophrenia'/exp or schizophrenia) and 'occupational therapy') and 'systematic review'	Revisión sistemática o metaanálisis	Sin límite de tiempo	1
Terapia orientada dinámicamente				
PubMed	Search (((((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND ((("clinical trial"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type]))) AND (((((("psychodynamic therapy") OR "psychodynamic psychotherapy") OR "psychoanalytic psychotherapy") OR "psychoanalytic therapy") OR psychoanalysis)	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, ensayo aleatorizado controlado. Inglés, francés, italiano, portugués, español.	1.º de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2013	2

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Encontrados
PubMed	Search (((schizophrenia) AND ("2008"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])) AND (((((("english"[Language]) OR "french"[Language]) OR "italian"[Language]) OR "portuguese"[Language]) OR "spanish"[Language])) AND (((((("psychodynamic therapy") OR "psychodynamic psychotherapy") OR "psychoanalytic psychotherapy") OR "psychoanalytic therapy") OR psychoanalysis) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	Metaanálisis, revisiones sistemáticas	2008 a 2013	3
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('psychodynamic therapy' or 'psychodynamic psychotherapy' or 'psychoanalytic psychotherapy' or 'psychoanalytic therapy'/exp or 'psychoanalysis'/exp)) and ('clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'randomized controlled trial '/de)	Ensayo clínico, ensayo clínico controlado, estudio controlado, estudio aleatorizado controlado.	2008-2014	16
Embase	(('schizophrenia'/exp and ([english]/lim or [french]/lim or [italian]/lim or [portuguese]/lim or [spanish]/lim) and [2008-2014]/py) and ('psychodynamic therapy' or 'psychodynamic psychotherapy' or 'psychoanalytic psychotherapy' or 'psychoanalytic therapy'/exp or 'psychoanalysis'/exp)) and ('meta analysis'/exp or 'meta analysis' or 'systematic review'/exp or 'systematic review'	Metaanálisis y revisiones sistemáticas.	2008-2014	4

iv. Resumen de hallazgos

1. TCC frente a tratamiento usual

No se tomaron directamente los resultados de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas, porque incluían estudios con otros trastornos e intervenciones multimodales y algunos no hacían separación de intervenciones activas y tratamiento usual como comparadores. Por esta razón, se emplearon para hacer nuevos metaanálisis los datos de los estudios incluidos en estas revisiones sistemáticas que cumplían con los criterios para responder a la pregunta de la *Guía*. Es decir, que fueran en pacientes con esquizofrenia, compararan TCC con tratamiento usual, y la TCC no debía hacer parte de una intervención multimodal. Además, se incluyeron en los metaanálisis los ECA seleccionados específicamente para esta *Guía* en la actualización de la literatura. Se describe a continuación cada uno de los desenlaces evaluados.

a. Síntomas

La evaluación de síntomas se hizo por medio de diferentes desenlaces según el tipo de síntomas (positivos, negativos, sintomatología global) y el tiempo en el cual se evaluaban (al final del tratamiento), a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después de finalizar el tratamiento) y a largo plazo (un año o más de seguimiento). En general, se encontró significación estadística a favor de la intervención para disminuir los síntomas positivos al final del tratamiento, y los síntomas negativos en la evaluación a mediano plazo.

4. Síntomas de esquizofrenia

Para la evaluación global de síntomas al final del tratamiento, fueron incluidos ocho artículos. La calidad de la evidencia fue muy baja por problemas metodológicos en los artículos incluidos (todos con riesgo de sesgos moderado). El resultado estuvo a favor de la intervención, lo que indicaría que el manejo con TCC es útil para disminuir los síntomas de esquizofrenia; sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo. La evaluación de estos síntomas a mediano plazo (<12 meses) se hizo con tres artículos; la calidad se calificó como muy baja por el riesgo de sesgos de los estudios incluidos (dos estudios con riesgo moderado y uno con riesgo alto) y por alta inconsistencia. El resultado se muestra también a favor de la intervención, sin ser estadísticamente significativo (tabla 68).

5. Síntomas positivos

Para la evaluación al final del tratamiento se incluyeron cuatro artículos, que tuvieron un riesgo de sesgos moderado; el resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. La evaluación de síntomas positivos a mediano plazo se hizo incluyendo cuatro artículos; la calidad de la evidencia global fue calificada como muy baja por errores metodológicos en los estudios por y alta inconsistencia. Los resultados están levemente a favor de la intervención, pero no son estadísticamente significativos (tabla 68).

6. Síntomas negativos

Se evaluaron, al final del tratamiento, con la inclusión de cuatro estudios cuya calidad global de evidencia se calificó como baja por el riesgo de sesgos. El resultado no mostró beneficio del tratamiento. La evaluación de estos síntomas a mediano plazo se basó en los resultados de cuatro artículos; la calidad global de la evidencia se consideró baja por problemas metodológicos y por moderada inconsistencia. El resultado fue a favor de la intervención y estadísticamente significativo (tabla 68).

Uno de los estudios seleccionados se describe aparte, porque no presenta los datos de medias en puntajes de escalas a final del tratamiento para que pudiera ser incluido en los metaanálisis. Es un estudio en pacientes con esquizofrenia crónica en el cual se asignaron 31 pacientes a TCC individual con sesiones semanales durante 18 meses y 29 a tratamiento usual. Se observó que a los 18 meses el grupo de intervención tenía una mayor mejoría en síntomas positivos (media 9,4; DE 3,3) que el de tratamiento usual (media 18,2; DE 3,8), con una *d de Cohen* entre grupos de -0,46. En síntomas negativos, no se observaron diferencias significativas entre grupos para aplanamiento afectivo, alogia, ni anhedonia y aislamiento social; pero sí hubo una mayor mejoría en la subescala de abulia y apatía (media de 1,66; DE 0,31 para TCC y 2,81; DE 0,34) para tratamiento usual (33).

Tabla 66. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la TCC frente a tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Lincoln 2012 (35) - Rathod 2013 (38) - Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowclough 2006 (100), England 2007, Garety 2008 (102), Kuipers 1997 (103), Startup 2004 (104), Turkington 2002 (70)	TCC + TU frente a TU	8	534/431	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento	-0,16 (-0,33; 0,02)[2]
- Rathod 2013 (38) - Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Startup 2004 (104))	TCC + TU frente a TU	3	99/91	Síntomas de esquizofrenia[1] a mediano plazo (menos de 12 meses)	-0,29 (-0,79; 0,21)[3]
- Lincoln 2012 (35) - Rathod 2013 (38) - Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102)	TCC + TU frente a TU	4	198/191	Síntomas positivos[4] al final del tratamiento	-0,22 (-0,42; -0,02)[5]
- Rathod 2013 (38) - Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102), Gumley 2003 (106)	TCC + TU frente a TU	4	185/181	Síntomas positivos[4] a mediano plazo (menos de 12 meses)	-0,04 (-0,35; 0,27)[6]
- Lincoln 2012 (35) - Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102), Startup 2004 (104)	TCC + TU frente a TU	4	218/207	Síntomas negativos[7] al final del tratamiento	-0,09 (-0,28; 0,10)[8]
- Datos de ECA tomados de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102), Startup 2004 (104), Gumley 2003 (106).	TCC + TU frente a TU	4	244/232	Síntomas negativos[7] a mediano plazo (menos de 12 meses)	-0,33 (-0,57; -0,09)[9]

Abreviaturas TU: tratamiento usual

[1] *Medidos con la BPRS, PANSS y la CPRS.*

[2] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 10,45$, *df = 7 (p = 0,16);* $I^2 = 33\%$.

[3] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 5,32$, *df = 2 (p = 0,07);* $I^2 = 62\%$.

[4] *Medidos con la PANSS y la SAPS*

[5] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 2,61$, *df = 3 (p = 0,46);* $I^2 = 0\%$.

[6] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 6,46$, *df = 3 (p = 0,09);* $I^2 = 54\%$.

[7] *Medidos con la PANSS y la SANS.*

[8] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 1,62$, *df = 3 (p = 0,66);* $I^2 = 0\%$.

[9] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 4,97$, *df = 3 (p = 0,17);* $I^2 = 40\%$.

b. Recaídas

Para la evaluación de recaídas a los seis meses en pacientes en TCC comparada con tratamiento usual se encontraron tres artículos con heterogeneidad moderada entre ellos. Los resultados están levemente a favor del uso de la TCC, pero no son estadísticamente significativos. Para las recaídas a los doce meses se incluyó un único artículo (5); la evaluación de la calidad metodológica para este desenlace es baja, porque usa un ciego simple y se asume inconsistencia. Los resultados para este desenlace están a favor de la TCC y tienen significación estadística (tabla 69).

Se evaluó la utilidad de la TCC para aumentar el tiempo promedio hasta la recaída, para ello se incluyó un estudio (34); el resultado, estadísticamente significativo, está a favor de la intervención y muestra que el tiempo hasta la recaída es mayor en quienes tienen la intervención en comparación con el tratamiento usual (Tabla 69).

Tabla 67. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia cognitivo-conductual frente a tratamiento usual para la prevención de recaídas, recurrencias o exacerbaciones.

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: Riesgo Relativo (IC 95%)
- Klingberg 2010 (34), - - Datos de ECAs tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Barrowcloug 2006 (100) y Startup 2004 (104)	TCC + TU frente a TU	3	44/167 frente a 51/160	Recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,82 (0,51; 1,31)[1]
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Gumley 2003 (106)	TCC + TU frente a TU	1	13/72 frente a 29/72	Recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento)	0,45 (0,25; 0,79)

Abreviaturas: TU: tratamiento usual

[1]Heterogeneidad: $\chi^2 = 3,63$, df = 2 (p = 0,16); $I^2 = 45\%$.

c. Hospitalizaciones

Se evaluó la tasa de hospitalizaciones a mediano plazo (menos de un año de seguimiento), largo plazo (un año o más de seguimiento pero menos de dos años) y a los 24 meses (tabla 70). Solo un artículo medía la rehospitalización a los seis meses de tratamiento, cuya calidad fue calificada como muy baja por la imprecisión y la baja consistencia. Aunque los resultados están a favor de la intervención, no fueron estadísticamente significativos. Para la evaluación de tasas de hospitalización a largo plazo, fueron incluidos dos artículos. La calidad de la evidencia fue baja porque el riesgo de sesgos en los estudios era moderado y alto. El tamaño del efecto estuvo a favor de la intervención, con un valor estadísticamente significativo. Solo un artículo midió este desenlace a los 24 meses; se consideró baja calidad de evidencia, porque el estudio no era enmascarado. El resultado estuvo a favor de la TCC con significación estadística.

La evaluación del tiempo promedio hasta la hospitalización se hizo incluyendo los resultados de dos estudios, que muestran resultados a favor de la intervención, pero no son estadísticamente significativos.

Tabla 68. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la TCC frente al tratamiento usual para la prevención de rehospitalizaciones

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: RR (IC 95%)
- Klingberg 2010 (34)	TCC + TU frente a TU	1	16/84 frente a 19/84	Rehospitalización a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,84 (0,47; 1,52)
- Malik 2009 (37) - Datos de ECA tomados del metaanálisis NICE 82 (21) (Gumley 2003 (106))	TCC + TU frente a TU	2	47/329 frente a 57 de 237	Rehospitalización a un año	0,60 (0,42; 0,85)[1]
- Malik 2009 (37)	TCC + TU frente a TU	1	64/257 frente a 57/165	Rehospitalización a dos años	0,72 (0,53; 0,97)

Abreviaturas: TU: tratamiento usual

1 *Heterogeneidad: $\chi^2 = 0,02$, df = 2 (p = 0,90); $I^2 = 0\%$.*

d. Funcionamiento social

Hubo tres estudios que incluyeron como desenlace el funcionamiento social al final del tratamiento y a mediano plazo. La calidad de evidencia fue baja porque dos tenían riesgo de sesgo moderado por dificultades con el doble ciego y uno alto por el ciego y falta de claridad en el ocultamiento de la secuencia, este último con pérdidas de seguimiento entre 20 y 50%. Además, hubo inconsistencia para los dos desenlaces medidos, al final del tratamiento y a mediano plazo. El resultado para la evaluación de funcionamiento social al final del tratamiento no muestra diferencia entre las intervenciones; la evaluación a mediano plazo muestra un resultado a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 71).

Tabla 69. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la TCC frente al tratamiento usual para funcionamiento social

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de NICE 82 (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102), Startup 2004 (104)	TCC + TU frente a TU	3	177/167	Puntaje en escalas de funcionamiento social[1] al final del tratamiento	-0,09 (-0,37; 0,19)[2]
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de NICE 82 (21), que son: Barrowcloug 2006 (100), Garety 2008 (102), Startup 2004 (104)	TCC + TU frente a TU	3	170/162	Puntaje en escalas de funcionamiento social[1] al mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,24 (-0,56; 0,09)[3]

Abreviaturas: TU: tratamiento usual

[1] Escalas de funcionamiento social: Social Functioning Scale (SFS) y Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS).

[2] Heterogeneidad: χ^2 = 3,18 df = 2 (p = 0,20); I2 = 37%.

[3] Heterogeneidad: χ^2 = 4,15 df = 2 (p = 0,13); I2 = 52%.

e. Desenlaces laborales

En lo relacionado con el funcionamiento laboral se evaluaron tres desenlaces y se incluyeron dos artículos. La evaluación del retorno al trabajo se hizo con los resultados de un artículo cuya evaluación de calidad dio un resultado muy bajo, pues carecía de doble ciego, tuvo pérdidas de más de 20% y no fue claro que usara análisis por intención de tratar. El resultado estuvo a favor de la intervención, pero no fue significativo. La evaluación de las horas laboradas se hizo incluyendo un artículo con alto riesgo de sesgos, porque no se ocultó la secuencia de asignación; el resultado estuvo a favor de la intervención, indicando que los pacientes sometidos a ella lograron trabajar más horas que aquellos que recibieron tratamiento usual. El último desenlace evaluado en este aspecto fue la actitud laboral; para ello se incluyó el mismo estudio que para el desenlace anterior y se obtuvo una evaluación de calidad similar; el resultado está a favor de la intervención, es estadísticamente significativo (tabla 72).

Tabla 70. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la TCC frente al tratamiento usual para estatus ocupacional

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)
- Malik 2009 (37)	TCC + TU frente a TU	1	21/205 frente a 17/105	Retorno al trabajo	RR: 0,63 (0,35; 1,15)
- Lysaker 2009 (36)	TCC + TU frente a TU	1	50/50	Horas de trabajo	DME: 0,59 (0,19; 0,99)
- Lysaker 2009 (36)	TCC + TU frente a TU	1	50/50	Puntaje en Work Behavior Inventory (WBI)	DME: 0,54 (0,14; 0,94)

Abreviaturas: TU: tratamiento usual

f. Suicidio

Para evaluar las tasas de suicidio al final del tratamiento se incluyeron los resultados de cuatro artículos, cuya calidad global de evidencia fue muy baja, porque un estudio tenía riesgo de sesgo moderado y los tres restantes alto. Los resultados estuvieron a favor de la intervención, pero sin significación estadística. La evaluación del suicidio a mediano plazo incluye los resultados de los mismos cuatro artículos. La calidad de la evidencia para este desenlace también fue muy baja por problemas metodológicos de los artículos originales. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 73).

Tabla 71. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la TCC frente al tratamiento usual para prevención de suicidio

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto. RR (IC 95%)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de NICE 82 (21), que son: Garety 2008 (102), Kuipers 1997 (103), Startup 2004 (104), Turkington 2002 (70)	TCC + TU frente a TU	4	0/465 frente a 4/380	Suicidio al final del tratamiento	0,31 (0,06; 1,49)[1]
- Klingberg 2010 - Datos de ECA tomados del metaanálisis de NICE 82 (21), que son: Kuipers 1997 (103), Startup 2004 (104))	TCC + TU frente a TU	3	0/159 frente a 4/160	Suicidio a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,28 (0,05; 1,71)

Abreviaturas: TU: tratamiento usual

[1] Heterogeneidad: $\chi^2 = 0{,}07$, df = 3 (p = 0,99); $I^2 = 0\%$.

2 Heterogeneidad: $\chi^2 = 0{,}08$, df = 2 (p = 0,96); $I^2 = 0\%$.

2. Terapia de adherencia

No se tomaron directamente los resultados de los metaanálisis de la guía NICE porque incluían estudios con otros trastornos y no hacían separación de intervenciones activas y tratamiento usual como comparadores. Por esta razón se tomaron los datos de los ECA incluidos en NICE que cumplían con los criterios para responder la pregunta de la presente *Guía* para hacer nuevos metaanálisis, es decir, que fueran en pacientes con esquizofrenia y compararan terapia de adherencia con tratamiento usual. Además, se incluyeron los ECA seleccionados específicamente para esta guía en la actualización de la literatura.

a. Síntomas

5. Evaluación global

Para la evaluación global de síntomas al final de la terapia de adherencia se incluyeron los resultados de tres estudios; la calidad de evidencia es muy baja por la pobre calidad metodológica de los estudios incluidos y porque tiene inconsistencia alta. En la combinación no se observaron diferencias entre la terapia de adherencia y el tratamiento usual. La medición de síntomas a mediano plazo solo se hizo en un estudio y la calidad de evidencia se clasificó como muy baja por problemas metodológicos dados por la imposibilidad de un estudio doble ciego en esta intervención y la imprecisión; el resultado para este desenlace está ligeramente a favor de la intervención, pero no tiene significación estadística (tabla 74).

6. Síntomas positivos y negativos

La evaluación de síntomas positivos y negativos, tanto al final del tratamiento como a mediano plazo, se hizo incluyendo los resultados de un solo estudio. Para todos los desenlaces medidos la calidad de la evidencia se considera muy baja por el riesgo de sesgos del estudio, la imprecisión y baja consistencia.

Para la mejoría de síntomas positivos no se observaron diferencias significativas entre la intervención y el tratamiento usual al final del tratamiento ni a mediano plazo. Tampoco se encontraron diferencias para mejoría de síntomas negativos al final del tratamiento ni a mediano plazo (tabla 74).

Tabla 72. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de adherencia frente al tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Staring (42) 2010 - Schulz 2013 (41) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de NICE 82 (21) (Tsang 2005 (107))	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	3	155/137	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento	0,01 (-0,51; 0,53)[2]
- Staring 2010 (42)	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	1	54/55	Síntomas de esquizofrenia[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,22 (-0,16; 0,59)
- Staring 2010 (42)	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	1	54/55	Síntomas positivos[3] al final del tratamiento	-0,17 (-0,55; 0,21)
- Staring 2010 (42)	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	1	54/55	Síntomas positivos[3] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,03 (-0,40; 0,35)
- Staring 2010 (42)	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	1	54/55	Síntomas negativos[1] al final del tratamiento	-0,17 (-0,55; 0,21)
- Staring 2010 (42)	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	1	54/55	Síntomas negativos[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,03 (-0,41; 0,34)

[1] *Medidos con BPRS y PANSS.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 9,88, df = 2 (p = 0,007); I2 = 80%.*

[3] *Medidos con la PANSS.*

b. Recaídas

Se tomaron los resultados de un artículo (107) extraído de la guía NICE (21) para evaluar la disminución de las tasas de recaída a mediano plazo; la calidad de la evidencia es muy baja por el riesgo de sesgos y por la falta de precisión. Los resultados no muestran diferencias entre la terapia de adherencia y el tratamiento usual (RR 1,00; IC 95% 0,24 a 4,23).

c. Hospitalización

Se evaluaron los resultados de un estudio realizado a 54 pacientes en el grupo de terapia de adherencia y 55 en el de tratamiento usual (42); la calidad se clasificó como muy baja por el riesgo de sesgos y baja precisión y consistencia. El resultado se muestra a favor de la intervención, pero no tiene significación estadística (RR 0,65; IC 95% 0,31 a 1,38).

d. Calidad de vida

Un solo estudio, con 54 pacientes en el grupo de intervención y 55 en el de tratamiento usual, incluye la medición de calidad de vida con la escala EQ-5D al final del tratamiento y a mediano plazo (42). Para ambos desenlaces la calidad fue baja por riesgo de sesgos, la baja precisión y la consistencia. No había diferencias estadísticamente significativas entre la terapia de adherencia y el tratamiento usual al final de la intervención (RR -0,16; IC 95% -0,53 a 0,22) ni a mediano plazo (RR 0,0; IC 95% -0,38 a 0,37).

e. Adherencia

Se evaluó la adherencia al final del tratamiento incluyendo los resultados de dos estudios. La calidad de la evidencia global fue moderada, porque había riesgo de sesgos al no ser clara la evaluación ciega de los desenlaces. El resultado global está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. La evaluación de la adherencia a mediano plazo incluyó los resultados de tres estudios; la calidad de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos de estos. El resultado mostró un pequeño efecto a favor de la intervención, pero no hubo significación estadística (tabla 75).

Tabla 73. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de adherencia frente al tratamiento usual para adherencia al tratamiento

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto DME (IC 95%)
- Staring 2010 (42) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21) que es Tsang 2005 (107).	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	2	81/71	Puntaje en escala de actitudes hacia la medicación[1] al final del tratamiento	-0,39 (-0,71; -0,07)[2]
- Staring 2010 (42) - Schulz 2013 (41) - Datos de ECA tomado del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Tsang 2005 (107).	Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	3	150/117	Puntaje en escala de actitudes hacia la medicación[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,13 (-0,37; 0,11)

[1] *Medido con estas escalas: Drug Attitude Inventory (DAI-30) y la subescala de cumplimiento con la medicación de la Service Engagement Scale (SES).*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 0,15, df = 1 (p = 0,70); I2 = 0%.*

3 *Heterogeneidad: χ^2 = 1,32, df = 2 (p = 0,52); I2 = 0%.*

3. Consejería y terapia de apoyo

a. Síntomas

Al final del tratamiento se hizo una medición de síntomas de esquizofrenia, específicamente los positivos. Estos desenlaces solo estaban incluidos en un estudio que tenía alto riesgo de sesgos, porque no describió claramente el ocultamiento de la secuencia de aleatorización y era un ciego simple. Se observó un pequeño efecto, que no fue estadísticamente significativo, para mejoría global de síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento y mejoría de síntomas positivos al final del tratamiento (tabla 76).

b. Recaídas

Se midieron las recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento). Para evaluar este desenlace se incluyeron los resultados de un solo estudio, en el que había 26 pacientes en el grupo de la intervención y 28 en el de tratamiento usual (111, 112), tomado de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17). Se consideró que la calidad de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos dados por la falta de claridad en el ocultamiento de la secuencia de aleatorización y no ser doble ciego. Además, hay baja precisión y pobre consistencia. Aunque los resultados muestran que la intervención puede tener efecto en disminuir las recaídas a largo plazo, los resultados no son estadísticamente significativos (RR: 0,96; IC 95%: 0,44 a 2,11).

Tabla 74. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de apoyo y consejería frente a tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17), que es Lewis 2002 (110).	Terapia de apoyo frente a tratamiento usual	1	71/60	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento	-0,27 (-0,61; 0,08)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17), que son Lewis 2002 (110) y Tarrier 1998 (108).	Terapia de apoyo frente a tratamiento usual	2	92/86	Síntomas positivos[2] al final del tratamiento	-0,21 (-0,56; 0,13)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17), que es Tarrier 1998 (108).	Terapia de apoyo frente a tratamiento usual	1	21/26	Síntomas positivos[3] a largo plazo (un año o más de seguimiento)	-0,09 (-0,66; 0,49)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17), que es Tarrier 1998 (108).	Terapia de apoyo frente a tratamiento usual	1	21/26	Síntomas negativos[4] al final del tratamiento	-0,11 (-0,68; 0,47)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 (17), que es Tarrier 1998 (108).	Terapia de apoyo frente a tratamiento usual	1	21/26	Síntomas negativos[4] a mediano plazo (un año de seguimiento)	-0,32 (-0,89; 0,26)

[1] *Medidos con la PANSS.*

[2] *Medidos con la PANSS y la BPRS.*

[3] *Medidos con la BPRS.*

4 Medidos con la SANS.

5. Terapia de familia

No se tomaron directamente los resultados de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas, porque incluían estudios con otros trastornos psiquiátricos, intervenciones multimodales y psicoeducación. Estos últimos se excluyeron porque no cabían dentro de la definición de terapia de familia de la presente *Guía* y se evaluaron específicamente en el apartado de psicoeducación. Sin embargo, en ocasiones es difícil diferenciar ambas intervenciones. Por lo anterior, se hicieron nuevos metaanálisis tomando los datos de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas que fueran en pacientes con esquizofrenia, compararan terapia de familia con tratamiento usual, y esta terapia no debía hacer parte de una intervención multimodal. Además, se incluyeron los ECA seleccionados específicamente para esta guía en la actualización de la literatura.

a. Síntomas

7. Síntomas globales de esquizofrenia

Para la evaluación de la utilidad de la terapia de familia para disminuir los síntomas al final del tratamiento se incluyeron los resultados de tres estudios. La calidad de evidencia fue muy baja por el alto riesgo de sesgo de los estudios y la heterogeneidad moderada. El resultado para este desenlace está a favor de la intervención. Para evaluar la eficacia de la intervención en la disminución de los síntomas a mediano plazo (hasta un año luego del tratamiento), se incluyó un artículo. La calidad de la evidencia global es muy baja por riesgo de sesgos, la baja precisión y la falta de consistencia. No se observaron diferencias entre la terapia de familia y el tratamiento usual (tabla 77).

8. Síntomas positivos

La evaluación de síntomas positivos al final del tratamiento se hizo con un estudio incluido en la guía NICE. La calidad global de la evidencia es baja por el riesgo de sesgo en los estudios incluidos y por la falta de precisión. El resultado no muestra diferencias entre la terapia de familia y el tratamiento usual. En cada uno de los desenlaces para síntomas positivos a mediano y largo plazo se incluyeron dos artículos; para ambos la calidad global de la evidencia fue muy baja por el alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos y por heterogeneidad. Para ambos desenlaces el resultado se inclinó a favor de la intervención (tabla 77).

9. Síntomas negativos

Para la evaluación de síntomas negativos al final del tratamiento, a mediano y a largo plazo, no se encontraron diferencias que fueran clínica ni estadísticamente significativas entre la terapia de familia

y el tratamiento usual. No obstante, los resultados son poco precisos y hay riesgo de sesgos en los estudios incluidos (tabla 77).

Tabla 75. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Garety 2008 (102) y Xiong 1994 (110). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que es Dai 2007 (112).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	3	124/119	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento	-0,47 (-0,79; -0,15)[2]
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	20/24	Síntomas de esquizofrenia[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,03 (-0,63; 0,56)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	24/23	Síntomas positivos[3] al final del tratamiento	-0,10 (-0,68; 0,47)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010, (111) que es Li 2004 (113).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	2	64/67	Síntomas positivos de esquizofrenia[3] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,53 (-2,24; 1,17)[4]
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Garety 2008 (102) y Xiong 1994 (110).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	2	57/48	Síntomas positivos de esquizofrenia[3] a largo plazo (un año o más de seguimiento)	-0,36 (-0,85; 0,14)[5]
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	24/23	Síntomas negativos[3] al final del tratamiento	0,02 (-0,55; 0,59)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	21/25	Síntomas negativos[3] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento).	0,16 (-0,42; 0,74)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Garety 2008 (102) y Xiong 1994 (110).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	2	57/52	Síntomas negativos[6] a largo plazo (un año o más de seguimiento)	-0,05 (-0,43; 0,32)[7]

[1] *Medidos con la PANSS y la BPRS.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 2,79, df = 2 (p = 0,25); I2 = 28%.*

[3] *Medidos con la PANSS.*

[4] *Heterogeneidad: χ^2 = 20,51, df = 1 (p = 0,00001); I2 = 95%.*

[5] *Heterogeneidad: χ^2 = 1,60, df = 1 (p = 0,21); I2 = 37%.*

[6] *Medidos con la PANSS y la SANS.*

[7] *Heterogeneidad: χ^2 = 0,16, df = 1 (p = 0,69); I^2 = 0%.*

b. Recaídas

Para la evaluación del impacto de la terapia de familia sobre el número de recaídas en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, se dividió el desenlace por tiempo de seguimiento.

Para la evaluación a mediano plazo se incluyeron 20 estudios; la calidad global de la evidencia fue baja porque la mayoría de estudios tenían alto riesgo de sesgos. Para la evaluación del desenlace a largo plazo se incluyeron once estudios; la calidad global de la evidencia se calificó como muy baja porque, además de tener alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos, la heterogeneidad fue moderada. Los resultados estuvieron a favor de la intervención para ambos desenlaces, con valores estadísticamente significativos (tabla 78).

Tabla 76. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para la prevención de recaídas, recurrencias o exacerbaciones

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: RR (IC 95%)
- Bressi 2008 (44) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Barrowclough 1999 (114), Glynn 1992 (115), Goldstein 1978 (116), Vaughan 1992 (117) y Xiong 1994 (110). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Carra 2007 (118), Dai 2007 (112), Guo 2007 (119), Leff 2001 (120), Li 2004 (113), Linszen 1996 (121), Liu 2007 (122), Luping 2007 (123), Lv 2003 (124), Qiu 2002 (125), Randolph 1994 (126), Tan 2007 (127), Zhang 2006b (128) y Zhou 2007 (129).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	20	163/930 frente a 350/993	Recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,48 (0,41; 0,57)[1]
- Bressi 2008 (44) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Barrowclough 1999 (114), Buchkremer 1995 (130), Goldstein 1978 (116) y Xiong 1994 (110). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Carra 2007 (118), Li 2005a (131), Luping 2007 (123), Lv 2003 (124), Tan 2007 (127) y Zhang 2006b (128).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	11	159/517 frente a 196/477	Recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento)	0,66 (0,50; 0,87)[2]

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 15,21, df = 19 (p = 0,71); I2 = 0%.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 25,44, df = 10 (p = 0,005); I2 = 61%.*

c. Hospitalizaciones

La tasa de hospitalizaciones también se evaluó a mediano y largo plazo; se incluyeron los resultados de nueve y siete artículos, respectivamente. La calidad de la evidencia fue baja para la evaluación a mediano plazo y muy baja para el largo plazo. La razón de la baja calidad fue el riesgo de sesgo en los estudios incluidos y además, en el caso del desenlace con calidad muy baja, la heterogeneidad moderada. Para el desenlace a mediano plazo el resultado estuvo ligeramente a favor de la intervención, pero no fue estadísticamente significativo; lo mismo ocurrió en la evaluación a largo plazo (tabla 79).

Tabla 77. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para la prevención de hospitalizaciones

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: RR (IC 95%)
- Bressi 2008 (44) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Barrowclough 1999 (114), Buchkremer 1995 (130), Glynn 1992 (115), Leavey 2004 (132), Vaughan 1992 (117) y Xiong 1994 (110). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Carra 2007 (118) y Randolph 1994 (126).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	9	87/302 frente a 83/253	Hospitalizaciones a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,81 (0,63; 1,04)[1]
- Bressi 2008 (44) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Barrowclough 1999 (114), Buchkremer 1995 (130), Leavey 2004 (132) y Xiong 1994 (110). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Carra 2007(118) y Li 2005a (131).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	7	81/282 frente a 66/234	Hospitalizaciones a largo plazo (un año o más de seguimiento)	0,83 (0,55; 1,27)

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 8,60, df = 8 (p = 0,38); I2 = 7%.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 10,54, df = 6 (p = 0,10); I^2 = 43%.*

d. Funcionamiento social

Se hizo evaluación del funcionamiento social en diferentes momentos: al final del tratamiento, a mediano y a largo plazo; para ello se incluyeron dos artículos. La calidad global de evidencia fue muy baja, lo que tuvo que ver con el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la imprecisión de los resultados. Los resultados mostraron un muy pequeño efecto a favor de la intervención, pero no fueron estadísticamente significativos funcionamiento social al final del tratamiento, a mediano y largo plazo (tabla 80).

Tabla 78. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para funcionamiento social

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que es Leff 2001 (120).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	2	40/39	Funcionamiento social[1] al final del tratamiento	-0,15 (-0,29; 0,59)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Garety 2008 (102).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	28/28	Funcionamiento social[2] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,28 (-0,81; 0,25)
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que es Tan 2007 (127).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	75/75	Funcionamiento social a largo plazo[3] (un año o más de seguimiento)	-0,19 (-0,51; 0,13)

[1] *Medido con la Social & Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) y la Social Functioning Scale (SFS).*

[2] *Medido con la SOFAS.*

[3] *Medido con el Social Disability Screening Schedule (SDSS).*

e. Carga familiar

Para evaluar el impacto de la terapia de familia en la disminución de la carga familiar, se incluyeron dos estudios, uno para el final del tratamiento y el otro con seguimiento a mediano plazo; la calidad global de la evidencia es muy baja por alto riesgo de sesgos y baja consistencia. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo para carga familiar al final del tratamiento y a mediano plazo (tabla 81).

Tabla 79. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para carga familiar

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Chien 2004a (133).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	1	24/24	Carga familiar[1] al final del tratamiento	-0,74 (-1,33; -0,16)
- Koolaee 2010 (45) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Chien 2004a (133) y Xiong 1994 (110).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	3	75/70	Carga familiar[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-1,03 (-1,54; -0,52)[2]

[1] *Medida con la Family Burden Interview Scale (FBIS).*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 4,05, df = 2 (p = 0,13); I2 = 51%.*

f. Calidad de vida

Para la evaluación de la mejoría de la calidad de vida en el seguimiento a largo plazo después de la intervención familiar, se incluyeron dos estudios, uno tomado de la guía NICE (21,102) y otro de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111,134), con 132 pacientes en el grupo de intervención familiar y 137 en el de tratamiento usual. La calidad de vida se midió con la EUROQOL y la Quality of Life (QOL). Para este desenlace, la calidad de la evidencia global fue baja por riesgo de sesgos, baja precisión e inconsistencia entre estudios dada por una alta heterogeneidad (Chi^2 = 9,16, df = 1 (p = 0,002); I^2 = 89%). No se encontraron diferencias entre la terapia de familia y el tratamiento usual (DME: -0,11; IC 95% -1,01 a 0,78).

g. Desenlaces laborales

Se midió la tasa de desempleo a mediano plazo con cinco estudios, tres tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Buchkremer 1995 (130), Glynn 1992 (115) y Xiong 1994 (110), y dos de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Carra 2007 (118) y Mak (135). El total de pacientes fue de 178 en el grupo de terapia de familia y 145 en el de tratamiento usual. La calidad de la evidencia global es baja por alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos, y heterogeneidad moderada (Chi^2 = 7,59, df = 4 (p = 0,11); I2 = 47%.). El resultado muestra que esta intervención no produce diferencia en la presentación del desenlace (RR 0,99; IC 95% 0,76 a 1,29).

h. Suicidio

Se evaluó el impacto de la intervención sobre la prevención de suicidio; se incluyeron los resultados de tres estudios tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Buchkremer 1995 (130), Vaughan 1992 (117) y Xiong 1994 (110). El total de pacientes fue 119 en el grupo de intervención y 79 en el de tratamiento usual. Se consideró una baja calidad de evidencia global por alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos; el resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (RR 0,33; IC 95% 0,09 a 1,21); hubo baja heterogeneidad (χ^2 = 1,17, df = 2 (p = 0,56); I^2 = 0%).

i. Adherencia

Se evaluó la adherencia al final del tratamiento incluyendo los resultados de tres estudios. La calidad de la evidencia global fue muy baja por el riesgo de sesgos dados por la falta de doble ciego; y uno de los estudios no describe claramente la aleatorización ni el ocultamiento de la secuencia. El resultado encontrado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. La evaluación de adherencia a mediano plazo incluyó tres estudios; la calidad de la evidencia es baja por el riesgo de

sesgos y la imprecisión, y el resultado está a favor de la intervención, pero no tiene significación estadística (tabla 82).

Tabla 80. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la terapia de familia frente al tratamiento usual para adherencia al tratamiento

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto RR (IC 95%)
- Bressi 2008 (44) - ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que son: Gong 2007 (136) y Liu 2007 (122).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	3	5/141 frente a 38/143	Falta de adherencia al tratamiento farmacológico al final de la intervención	0,14 (0,06; 0,34)[1]
- Bressi 2008 (44) - Datos de ECA tomados del metaanálisis de la guía NICE (21), que es Vaughan 1992 (117). - Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Pharoah 2010 (111), que es Carra 2007 (118).	Terapia de familia frente a tratamiento usual	3	28/64 frente a 33/63	Falta de adherencia al tratamiento farmacológico a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,83 (0,59; 1,18)

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 0,28, df = 2 (p = 0,87); I^2 = 0%.*

2 *Heterogeneidad: χ^2 = 1,25, df = 2 (p = 0,53); I^2 = 0%.*

4. Psicoeducación frente a tratamiento usual

No se tomaron directamente los resultados de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas porque incluían estudios con otros trastornos psiquiátricos e intervenciones multimodales. Además, no hicieron separación entre tratamiento usual y otras intervenciones psicosociales activas. Por tanto, se hicieron nuevos metaanálisis tomando los datos de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas que fueran en pacientes con esquizofrenia, compararan psicoeducación con tratamiento usual y la psicoeducación no debía hacer parte de una intervención multimodal. Además, se incluyeron los ECA seleccionados específicamente para esta guía en la actualización de la literatura.

a. Síntomas

10. Síntomas globales de esquizofrenia

Para la evaluación de la sintomatología global al final del tratamiento fueron incluidos catorce estudios. La calidad de la evidencia fue calificada como muy baja por el alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos e inconsistencia. El resultado del metaanálisis está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 83).

La sintomatología global a mediano plazo se evaluó incluyendo los resultados de diez estudios. La calidad de la evidencia se considera muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos y por la presencia de inconsistencia muy seria. El resultado del metaanálisis está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 83).

Para la evaluación de síntomas a largo plazo se incluyeron dos artículos. La calidad de la evidencia se considera muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos y por la presencia de inconsistencia muy seria. El resultado nuevamente está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 83).

11. Síntomas positivos

Para los síntomas positivos se encontraron datos al final del tratamiento y a mediano plazo. Para para la evaluación de síntomas al final del tratamiento se incluyeron dos estudios. La calidad de evidencia global fue muy baja por alto riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión. No se observaron diferencias entre la psicoeducación y el tratamiento usual para síntomas positivos al final del tratamiento. Los síntomas positivos a mediano plazo se evaluaron en un solo estudio y la calidad de la evidencia se consideró baja por alto riesgo de sesgos en el estudio, imprecisión y baja consistencia. La

diferencia en la escala de síntomas está en contra de la intervención, pero no es estadísticamente significativa (tabla 83).

12. Síntomas negativos

Los síntomas negativos se evaluaron al final del tratamiento y a mediano plazo; no hubo medición de la eficacia de la intervención a largo plazo en ninguno de los estudios evaluados.

Para la evaluación de los síntomas negativos al final del tratamiento se incluyeron tres estudios; la calidad de la evidencia global fue muy baja por alto riesgo de sesgo en los estudios e inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 83).

Los síntomas negativos a mediano plazo se evaluaron incluyendo un estudio. La calidad de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgos en el estudio, imprecisión y falta de consistencia. El resultado está en contra de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 83).

Tabla 81. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Chan 2009 (47) - Kulhara 2009 (48) - Sharif 2012 (50) - Datos de ECA tomados de los metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Hayashi 2001 (137). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Chien 2007 (138), Fu 2003 (139), Jiang 2004 (140), Li 2008 (141), Sun 2005 (142), Wang 2008 (143), Zhang 2006 (144), Zeng 2003 (145), Zhang 2003 (146) y Zhu 2008 (147).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	14	681/676	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento	-0,42 (-0,62; -0,22)[2]
- Chan 2009 (47) - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148), Chien 2007 (138), Li 2003 (149), Li 2004 (113), Li 2008 (141), Vreeland 2006 (150), Zhang 2003 (146), Zhang 2008 (151) y Zhao 2007 (152).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	10	514/482	Síntomas de esquizofrenia[1] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,68 (-0,92; -0,43)[2]
- Chan 2009 (47) - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Wang 2008 (143).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	2	108/106	Síntomas de esquizofrenia[1] a largo plazo (un año o más de seguimiento)	-0,88 (-1,43; -0,33)[4]
- Sharif 2012 (50) - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Vreeland 2006 (150).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	2	73/68	Síntomas positivos[1] al final del tratamiento	-0,04 (-0,66; 0,59)[5]
- Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Vreeland 2006 (150).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	1	36/25	Síntomas positivos[6] a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,41 (-0,10; 0,93)
- Kulhara 2009 (48) - Sharif 2012 (50) - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Vreeland 2006 (150).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	3	111/106	Síntomas negativos[7] al final del tratamiento	-0,37 (-0,81; 0,07)[8]
- Datos de ECA tomados de revisión sistemática	Psicoeducación	1	36/25	Síntomas negativos[7]	0,50 (-0,02; 1,02)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
de Xia (20), que es Vreeland 2006 (150).	frente a tratamiento usual			a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	

[1] *Medidos con la PANSS y la BPRS.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 41,88, 13 grados de libertad, p <0,0001, I^2 = 69%.*

[3] *Heterogeneidad: χ^2 = 31,24, 9 grados de libertad, p = 0,0003, I^2 = 71%.*

[4] *Heterogeneidad: χ^2 = 3,50, 1 grado de libertad, p = 0,06, I^2 = 71%.*

[5] *Heterogeneidad: χ^2 = 3,54, 1 grado de libertad, p = 0,06, I^2 = 72%.*

[6] *Medidos con la PANSS.*

[7] *Medidos con la PANSS y la BPRS.*

[8] *Heterogeneidad: χ^2 = 5,29, 2 grados de libertad, p = 0,07, I^2 = 62%.*

b. Recaídas

Se evaluó la eficacia de la intervención sobre la prevención de recaídas al final del tratamiento, a mediano y a largo plazo. La evaluación de las recaídas al final del tratamiento se hizo incluyendo tres estudios. La calidad de la evidencia fue baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. Las recaídas a mediano plazo se evaluaron incluyendo diez estudios. La calidad de la evidencia global fue muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos e inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo Para la evaluación de recaídas a largo plazo se incluyeron cuatro estudios. La calidad de evidencia global es muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos e inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (Tabla 84).

Tabla 82. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para la prevención de recaídas, recurrencias o exacerbaciones

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: RR (IC 95%)
- Kulhara 2009 (48) - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Ran 2003 (153). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Herz 2000 (154).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	3	34/136 frente a 52/132	Recaídas al final del tratamiento	0,62 (0,44; 0,88)[1]
- Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Leff 1982 (155). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148), Chan 2007 (156), He 2008 (157), Li 2008 (141), Merinder 1999 (158), Xie 2006 (159), Zhang 2003 (146), Zhao 2007 (152) y Zhou 2005 (160).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	10	145/514 frente a 192/492	Recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,59 (0,42; 0,84)[2]
Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Herz 2000 (154), Li 2004 (113), Zeng 2003 (145) y Zhou 2005 (160).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	4	62/221 frente a 97/225	Recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento)	0,62 (0,39; 0,98)

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 0,58, 2 grados de libertad, p = 0,75, I^2 = 0%.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 23,73, 9 grados de libertad, p = 0,005, I^2 = 62%.*

c. Rehospitalizaciones

Se evaluó la eficacia de la psicoeducación sobre la tasa de rehospitalización a mediano plazo (menos de un año) y a largo plazo (entre uno y dos años). La evaluación a mediano plazo incluyó cinco estudios. La calidad de la evidencia fue moderada por alto riesgo de sesgo en los estudios que se incluyeron. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo.

La evaluación de rehospitalización a largo plazo incluyó tres estudios. La calidad de evidencia global fue muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios, imprecisión e inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 85).

Tabla 83. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para la prevención de hospitalizaciones

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: RR (IC 95%)
- Chabannes 2008 (46) - Vickar 2009 (51). - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Cunningham-Owens 2004 (161). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148) y Herz 2000 (154).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	5	119/353 frente a 137/330	Hospitalización a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,80 (0,66; 0,97)[1]
- Chabannes 2008 (46) - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148) y Herz 2000 (154).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	3	188/277 frente a 209/261	Hospitalización a largo plazo (un año o más de seguimiento)	0,82 (0,65; 1,03)[2]

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 3,80, 4 grados de libertad, p = 0,43, I^2 = 0%.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 7,98, 2 grados de libertad, p = 0,02, I^2 = 75%.*

d. Funcionamiento social

La evaluación del funcionamiento social al final del tratamiento se hizo incluyendo tres estudios. La calidad de la evidencia global fue baja por alto riesgo de sesgos en los estudios. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. El funcionamiento social a mediano plazo se evaluó con los resultados de un estudio. La calidad de la evidencia es baja por alto riesgo de sesgos en el estudio y por inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 86).

Tabla 84. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para funcionamiento social

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Atkinson 1996 (162), Fu 2003 (139) y Xie 2006 (159).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	3	168/178	Funcionamiento social[1] al final del tratamiento	-0,37 (-0,58 a -0,15)[2]
Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que es Li 2008 (141).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	1	44/41	Funcionamiento social[3] a mediano plazo	-0,71 (-1,15 a -0,27)

[1] *Medido con la Social Functioning Schedule (SFS y la Social Disability Screening Schedule (SDSS.*

[2] *Heterogeneidad: χ^2 = 2,08, 2 grados de libertad, p = 0,35, I^2 = 4%.*

[3] *Medido con la SDSS.*

e. Carga familiar

Para la evaluación de la carga familiar al final del tratamiento se incluyeron dos estudios. La calidad de la evidencia global es muy baja por muy alto riesgo de sesgos y moderada inconsistencia; el resultado está a favor de la intervención y es significativo estadísticamente. En la evaluación de este desenlace a mediano plazo se incluyó un estudio; la calidad de la evidencia es muy baja por muy alto riesgo de sesgos, imprecisión y probable inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 87).

Tabla 85. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para carga familiar

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Chan 2009 (47) - Sharif 2012 (50)	Psicoeducación frente a tratamiento usual	2	71/72	Carga familiar[1] al final del tratamiento	-0,64 (-1,05 a -0,23)[2]
- Chan 2009 (47)	Psicoeducación frente a tratamiento usual	1	36/37	Carga familiar[3] mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	-0,40 (-0,87 a 0,06)

[1] *Medida con la Family Burden Interview Scale (FBIS) y la Family Burden Questionnaire.*

[2] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 1,46$, *1 grado de libertad,* $p = 0,23$, $I^2 = 32\%$.

[3] *Medida con la FBIS.*

f. Calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada al final del tratamiento y a mediano plazo. Para ambos desenlaces, la calidad de la evidencia global fue muy baja por alto riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión; los resultados estuvieron a favor del tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa para el final de tratamiento y sí lo fue a mediano plazo (Tabla 88).

Tabla 86. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para calidad de vida

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Chien 2007 (138), Lv 2007 (163) y Vreeland 2006 (150).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	3	110/107	Calidad de vida[1] al final del tratamiento	-0,31 (-0,85 a 0,24)[2]
- Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Atkinson 1996 (162), Chien 2007 (138), Lv 2007 (163), Vreeland 2006 (150) y Zhang 2008 (151).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	5	238/234	Calidad de vida[3] a mediano plazo	-0,76 (-1,10 a -0,41)[4]

[1] *Medida con: Family Burden Interview Schedule (FBIS), General Quality of Life Inventory (GQOLI)* y *Psychological General Well Being Scale (PGWB).*

[2] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 7{,}94$*, 2 grados de libertad,* $p = 0{,}02$*,* $I^2 = 75\%$*.*

[3] *Medido con la escala de Heinrichs, FBIS, GQOLI* y *PGWB.*

[4] *Heterogeneidad:* $\chi^2 = 12{,}83$*, 4 grados de libertad,* $p = 0{,}01$*,* $I^2 = 69\%$*.*

g. Suicidio

Para evaluar el impacto de la intervención psicoeducativa sobre la prevención de suicidio se incluyeron tres estudios: el de Chabannes 2008 (46), el de Posner 1992 (164) tomado del metaanálisis de la guía NICE (21) y el de Merinder 1999 (158) tomado de revisión sistemática de Xia (20). Hubo 162 pacientes en el grupo de psicoeducación y 159 en el de tratamiento usual. La calidad de la evidencia global es muy baja por alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos e imprecisión. El resultado está en contra de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (RR 2,16; IC 95% 0,49 a 9,53).

h. Adherencia

Se evaluó la eficacia de la psicoeducación para mejorar la adherencia al final del tratamiento y a mediano plazo. Para la evaluación al final del tratamiento fueron incluidos los resultados de ocho estudios. La calidad de la evidencia global se consideró muy baja por alto riesgo de sesgos, imprecisión e inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo. La evaluación de adherencia a mediano plazo se hizo con los resultados de seis estudios. La calidad de la evidencia es muy baja por alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos e inconsistencia; el resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 89).

Tabla 87. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la psicoeducación frente al tratamiento usual para adherencia al tratamiento

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto RR (IC 95%)
- Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Leff 1982 (155) y Ran 2003 (153). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148), Jiang 2004 (140), Sun 2005 (142), Wang 2008 (143), Zhang 2006 (144) y Zeng 2003 (145).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	8	133/540 frente a 160/522	Falta de adherencia al tratamiento al final de la intervención	0,68 (0,45 a 1,01)[1]
- Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Leff 1982 (155). - Datos de ECA tomados de revisión sistemática de Xia (20), que son: Bäuml 1996 (148), Li 2008 (141), Xie 2006 (159), Zhang 2008 (151) y Zhao 2007 (152).	Psicoeducación frente a tratamiento usual	6	99/371 frente a 160/354	Falta de adherencia al tratamiento a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	0,50 (0,32 a 0,76)[2]

[1] *Heterogeneidad: χ^2 = 23,40, 7 grados de libertad, p = 0,001, I^2 = 70%.*

2 *Heterogeneidad: χ^2 = 14,53, 5 grados de libertad, p = 0,01, I^2 = 66%.*

5. Entrenamiento en habilidades sociales

Para la evaluación de esta intervención se tomaron los datos de ECA incluidos en los metaanálisis de NICE (21) y un ECA (52).

a. Síntomas

13. Sintomatología global

Para la evaluación de síntomas al final de tratamiento fueron incluidos tres estudios. Para este desenlace se encontró una calidad global de la evidencia muy baja por el altísimo riesgo de sesgos en los estudios incluidos y la moderada consistencia. El resultado del metaanálisis está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 90).

La evaluación de síntomas a mediano plazo incluyó un estudio que tenía un muy alto riesgo de sesgos, por lo cual la calidad de la evidencia se calificó como muy baja. Además, el resultado fue poco preciso y no mostró diferencias entre la intervención y el tratamiento usual (tabla 90).

14. Síntomas positivos

Los síntomas positivos se evaluaron al final del tratamiento y a mediano plazo. La calidad de la evidencia global, para ambos desenlaces, fue muy baja por el riesgo de sesgos, la inconsistencia y la poca precisión. Los resultados estuvieron a favor de la intervención, pero no fueron estadísticamente significativos para los síntomas positivos al final del tratamiento y a mediano plazo (tabla 90).

15. Síntomas negativos

Se midieron al final del tratamiento y a mediano plazo, y se incluyeron tres estudios. La calidad de la evidencia fue baja y muy baja, respectivamente, debido a alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos y a imprecisión en el último desenlace medido. Para la evaluación de síntomas negativos al final del tratamiento, el resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo; para la evaluación a mediano plazo, el resultado estuvo a favor del tratamiento, pero no fue estadísticamente significativo (tabla 90).

Tabla 88. Resumen de la evidencia sobre eficacia del entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual para la reducción de síntomas (respuesta al tratamiento)

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: DME (IC 95%)
- Rus-Calafell 2013 (52) - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Daniels 1998 (165) y Valencia 2007 (166).	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	3	81/72	Síntomas de esquizofrenia[1] al final del tratamiento.	-0,59 (-1,00 a -0,19)[2]
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Síntomas de esquizofrenia[1] a mediano plazo	0,02 (-0,69 a 0,73)
- Rus-Calafell 2013 (52) - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Valencia 2007 (166).	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	2	61/52	Síntomas positivos[3] al final del tratamiento	-0,46 (-1,39 a 0,47)[4]
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Síntomas positivos[1] a mediano plazo	0,13 (-0,58 a 0,84)
- Rus-Calafell 2013 (52) - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Daniels 1998 (165) y Valencia 2007 (166).	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	3	81/72	Síntomas negativos[3] al final del tratamiento	-0,68 (-1,01 a -0,36)[5]
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Síntomas negativos[3] a mediano plazo	-0,32 (-1,04 a 0,40)

[1] *Medidos con la PANSS y la BPRS.*

[2] *Heterogeneidad: $\chi^2 = 2,89$, 2 grados de libertad, $p = 0,24$, $I^2 = 31\%$}*

[3] *Medidos con la PANSS.*

[4] *Heterogeneidad: $\chi^2 = 4,83$, 1 grado de libertad, $p = 0,03$, $I^2 = 79\%$.*

[5] *Heterogeneidad: $\chi^2 = 1,11$, 2 grados de libertad, $p = 0,58$, $I^2 = 0\%$.*

b. Recaídas

Para esta intervención se evaluaron las recaídas únicamente al final de la intervención; hubo un estudio que medía este desenlace, que es el de Valencia 2007 (166), tomado del metaanálisis de la guía NICE (21). En ese estudio participaron 43 pacientes en el grupo de intervención y 39 en el de tratamiento usual. La calidad de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgos, falta de consistencia e imprecisión. El resultado está a favor del tratamiento, pero no es estadísticamente significativo (RR 0,45; IC 95% 0,17 a 1,21).

c. Hospitalizaciones

Se evaluó este desenlace al final de la intervención con los datos tomados del metaanálisis de la guía NICE (21) del estudio de Valencia 2007 (166). La calidad de la evidencia es muy baja por alto riesgo de sesgos en el estudio, imprecisión y probable inconsistencia. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (RR 0,68; IC 95% 0,16 a 2,85).

d. Funcionamiento social

Se evaluó el funcionamiento social al final del tratamiento y a mediano plazo. Para la evaluación de este desenlace al final del tratamiento se incluyeron cuatro estudios. La calidad de la evidencia para este desenlace fue baja por alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos y por inconsistencia seria. El resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. Para la evaluación a mediano plazo se incluyó un estudio con alto riesgo de sesgos y resultados poco precisos. El resultado estuvo a favor de la intervención, con un intervalo de confianza amplio cuyo límite inferior está en el límite de la significación estadística (tabla 91).

Tabla 89. Resumen de la evidencia sobre eficacia del entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual para funcionamiento social

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: Diferencia estandarizada de medias (IC 95%)
- Rus-Calafell 2013 (52) - Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que son: Daniels 1998 (165), Ucok 2006 (167) y Valencia 2007 (166).	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	4	113/103	Funcionamiento social[1] al final del tratamiento	-1,13 (-1,61 a -0,66)[2]
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Funcionamiento social a mediano plazo	-0,77 (-1,51 a -0,02)

[1] Medido con la Behavioral Assessment Task (BAT), Assessment of Interpersonal Problem Solving Skills (AIPSS), Patient Specific Functional Scale (PSFS) y la Social Functioning Scale (SFS).

[2] Heterogeneidad: χ^2 = 7,52, 3 grados de libertad, p = 0,06, I^2 = 60%.

[3] Medido con la SFS.

e. Calidad de vida

La calidad de vida global se evaluó al final de la intervención; la calidad de vida en lo relacionado con salud mental se evaluó al final de la intervención y a mediano plazo.

Para la evaluación de calidad de vida global al final de la intervención se incluyó un estudio con alto riesgo de sesgos para este desenlace. El resultado está a favor de la intervención, pero no es estadísticamente significativo (tabla 92).

Con respecto a la calidad de vida en salud mental, se observaron mejores puntajes en quienes recibieron entrenamiento en habilidades sociales al finalizar la intervención y a mediano plazo. No obstante, los resultados son poco precisos, especialmente estos últimos, y había alto riesgo de sesgos y posible inconsistencia, por lo cual la calidad de la evidencia es muy baja (tabla 92).

En la calidad de vida en salud física, los resultados estuvieron a favor de la intervención, pero no fueron estadísticamente significativos al finalizar la intervención y a mediano plazo. Igual que en lo descrito en el párrafo anterior, la calidad de la evidencia fue muy baja (tabla 92).

Tabla 90. Resumen de la evidencia sobre eficacia del entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual para calidad de vida

Referencia/ Tipo de estudio	Comparación	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Desenlace	Tamaño del efecto: Diferencia estandarizada de medias (IC 95%)
Datos de ECA tomados de metaanálisis de la guía NICE (21), que es Daniels 1998 (165).	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	20/20	Calidad de vida general[1] al final del tratamiento	-0,46 (-1,08 a 0,17)
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Calidad de vida en salud mental[2] al final del tratamiento	-1,64 (-2,47 a -0,80)
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Calidad de vida en salud mental[2] a mediano plazo	-0,63 (-1.36 a 0,1)
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Calidad de vida en salud física[2] al final del tratamiento	-0,42 (-1,14 a 0,31)
- Rus-Calafell 2013 (52)	Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	1	18/13	Calidad de vida en salud física[2] a mediano plazo	-0,21 (-0,93 a 0,50)

[1] *Medido con la QLS.*

[2] *Medido con la SF-36.*

6. Terapia ocupacional

Se encontraron dos artículos que reportaron los resultados de ECA que evaluaron la eficacia de la terapia ocupacional para disminuir los síntomas en pacientes con esquizofrenia crónica que tenían larga estancia de hospitalización (26,27). En uno de ellos, adicionalmente, se midió el funcionamiento social (26).

a. Síntomas

El primer artículo fue realizado en Japón (26), con pacientes que tenían más de diez años de enfermedad y que se habían rehusado a otros tratamientos psicosociales, como educación y entrenamiento en habilidades sociales. La intervención consistió en quince sesiones de terapia ocupacional, principalmente de actividades culinarias. Hubo 19 pacientes en cada grupo (terapia ocupacional y tratamiento usual) que fueron asignados aleatoriamente, pero no es claro cómo generaron y ocultaron la secuencia de asignación aleatoria.

Al terminar las quince sesiones, un evaluador ciego a la asignación determinó los desenlaces que fueron síntomas de psicosis medidos con la BPRS. No hubo diferencias en el total de síntomas entre el inicio y el final de la intervención en los dos grupos (grupo de intervención: mediana al inicio: 39,5 (rango intercuartílico: 29,0) y mediana al final: 41,5 (rango intercuartílico: 12,5), p = 0,71 y grupo de tratamiento usual: mediana al inicio: 44 (rango intercuartílico: 21,8) y mediana al final: 45 (Rango Intercuartílico: 17,8), p = 0,27).

El segundo artículo es el reporte de un estudio piloto realizado en pacientes hospitalizados con esquizofrenia crónica de un hospital de Irán (27). Asignaron aleatoriamente a 30 pacientes a recibir terapia ocupacional y a otros 30 a tratamiento usual brindado por el personal de enfermería. La intervención duró seis meses; al final de esta los síntomas de esquizofrenia se evaluaron con las escalas SANS y SAPS. Se observó que había diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cada una de las subescalas de la SANS (aplanamiento afectivo: 11,2 (DE = 8,42) frente a 29,8 (DE = 3,37); alogia: 7,96 (DE = 5,97) frente a 20,69 (DE = 3,06); apatía: 5,68 (DE = 4,44) frente a 17,61 (DE = 1,96) y anhedonia: 9,41 (DE = 7,9) frente a 32,73 (DE = 1,75)) y la SAPS (alucinaciones: 6,89 (DE = 7,31) frente a 29,93 (DE = 3,6); delirios: 18,75 (DE = 13,49) frente a 56,92 (DE = 4,49); comportamiento extraño: 7,17 (DE = 5,26) frente a 22,33 (DE = 2,32) y trastornos del pensamiento: 12,67 (DE = 9,1) frente a 39,9 (DE=3,6). En este estudio no es claro qué intervenciones adicionales había entre los grupos de tratamiento; los evaluadores de los desenlaces no fueron ciegos a la asignación, y no es clara la forma de generar y ocultar la secuencia de asignación aleatoria. Por todo esto el riesgo de sesgos es alto.

b. Funcionamiento social

En el estudio realizado en Japón (26) se midió el funcionamiento social con la *Rehabilitation Evaluation Hall and Baker Scale (Rehab).* No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes al final del tratamiento entre el grupo de terapia ocupacional y el de tratamiento usual: (grupo de intervención: mediana al inicio: 70 (rango intercuartílico: 53,3) y mediana al final: 68,5 (rango intercuartílico: 61,0), p = 0,09 y grupo de tratamiento usual: mediana al inicio: 68,5 (rango intercuartílico: 32,3 y mediana al final: 64 (rango intercuartílico: 37,5), p = 0,58).

7. Terapia de orientación psicodinámica

En la revisión sistemática incluida, que fue la de Malmberg 2009 (53), había comparaciones de la terapia individual de orientación psicodinámica combinada con AP y los AP solos para suicidio y readmisión hospitalaria. Había un estudio por cada desenlace, con baja precisión en los resultados. Se asumió que el uso de AP junto con el control psiquiátrico podría considerarse como tratamiento usual.

a. Hospitalización

En el estudio incluido en la revisión sistemática de Malmberg (53), que duró 20 meses y tuvo doce pacientes por grupo, se observó que no había diferencias entre los que recibían la intervención y los que recibían el tratamiento usual (RR: 1.00; IC 95%: 0,39 a 2,58). En este estudio no es claro cómo se generó y ocultó la secuencia de aleatorización, el ciego en la evaluación de los desenlaces y si hubo pérdidas en el seguimiento. Por consiguiente, tiene alto riesgo de sesgos, lo que se suma a la baja precisión y a la posible baja consistencia para considerar que la evidencia es de muy baja calidad.

b. Suicidio

Otro estudio de la revisión sistemática de Malmberg (53) tenía alto riesgo de sesgos dados por falta de claridad en la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, no hubo evaluación ciega de los desenlaces y no es claro si había datos incompletos de los desenlaces. El riesgo de suicidio se evaluó tras un seguimiento de tres años después de la intervención, que a su vez duró de seis a doce meses. Los resultados estuvieron a favor de la intervención, pero no fueron estadísticamente significativos (RR: 0,16; IC 95%: 0,01 a 2,93). La calidad de la evidencia se consideró muy baja por el alto riesgo de sesgos, la falta de precisión y la posible inconsistencia al no haber otros ECA para este desenlace.

vi. Calidad de la evidencia

En la tabla 93, de calidad de la evidencia, se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 2, donde están las tablas de GRADE para cada intervención.

Para todas las intervenciones y desenlaces la calidad de la evidencia es baja o muy baja dado el riesgo de sesgos, que fue serio o muy serio para todas las intervenciones con los desenlaces evaluados. Al tratarse de intervenciones psicosociales, es imposible hacer un estudio doble ciego si se comparan con el tratamiento usual; esto ya genera un sesgo que tendrá una dirección a favor de la intervención, aunque se intente disminuir con el ciego en la evaluación de los desenlaces. Por esta razón, aun los estudios realizados con la mayor calidad metodológica tienen un riesgo de sesgos. Adicionalmente, fue frecuente la suma de otros factores que aumentan la probabilidad de sesgos, como la falta de claridad en la generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria, y el manejo de las pérdidas en el seguimiento.

Para varias intervenciones, como psicoeducación, terapia de familia y entrenamiento en habilidades sociales, se observó una mejoría significativa en los síntomas después del tratamiento y seguimiento. No obstante, este desenlace es altamente propenso a sesgos en la medición si el evaluador no es ciego a la asignación de la intervención, como ocurrió en una alta proporción de estudios. Este sesgo se dirigiría a favor de la intervención y debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

Además del riesgo de sesgos, otros factores que disminuyeron la calidad de la evidencia fueron la falta de precisión y consistencia. Con respecto al primero, la mayoría de estudios tenían pequeños tamaños de muestra y para casi todos los desenlaces había pocos estudios. Por consiguiente, la potencia estadística era pobre y los intervalos de confianza eran generalmente muy amplios.

Las excepciones para la baja precisión se dieron con las intervenciones “psicoeducación” y “terapia de familia” para “recaídas”, que era un desenlace crítico, y “síntomas generales de esquizofrenia”, que era importante. Sin embargo, con estas se observó una muy alta heterogeneidad, que implica una baja consistencia. La heterogeneidad puede ser explicada por la variabilidad en la calidad metodológica de los estudios, la medición de los desenlaces y la forma de realizar las intervenciones (corta, mediana y larga duración, grupales e individuales, familiares y con pacientes, en pacientes hospitalizados y ambulatorios).

Se habría podido realizar análisis de subgrupos para intentar comprender un poco más este fenómeno, pero el pequeño número de estudios con intervenciones similares y sus tamaños de muestra no permiten lograr explicaciones concluyentes.

El sesgo de publicación es difícil de descartar con tan pocos estudios por desenlace en casi todas las intervenciones evaluadas. Para las intervenciones y desenlaces con un mayor número de estudios, como psicoeducación y terapia de familia para recaídas, los "*Funnel Plot*" son simétricos.

Hubo intervenciones con muy pocos ECA que compararan con tratamiento usual, los cuales adicionalmente tenían riesgo de sesgos. Dichas intervenciones fueron: terapia de adherencia, consejería y terapia de apoyo, terapia ocupacional y terapia de orientación psicodinámica. Por la baja calidad de la evidencia, es imposible tener cualquier conclusión acerca de su eficacia. Tanto con la consejería y terapia de apoyo como con la terapia ocupacional se presentó la dificultad adicional de las diferencias en su definición que afectó la búsqueda de la evidencia.

Tabla 91. Evaluación de la calidad de la evidencia: TCC frente a tratamiento usual

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
TCC frente a tratamiento usual	Recaídas	Baja
TCC frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Baja
TCC frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	Baja
TCC frente a tratamiento usual	Calidad de vida	No hay evidencia de ECA
TCC frente a tratamiento usual	Adherencia	No hay evidencia de ECA
TCC frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
TCC frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	Muy baja
TCC frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
TCC frente a tratamiento usual	Suicidio	Muy baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Recaídas	Muy baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Muy baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	No hay evidencia de ECA
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Calidad de vida	Muy baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Adherencia	Baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Terapia de adherencia frente a tratamiento usual	Suicidio	No hay evidencia de ECA
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Recaídas	Muy baja
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Muy baja
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	No hay evidencia de ECA
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Calidad de vida	No hay evidencia de ECA
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Adherencia	No hay evidencia de ECA

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual	Suicidio	No hay evidencia de ECA
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Recaídas	Baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Muy baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	Muy baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Calidad de vida	Baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Adherencia	Baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Carga familiar	Muy baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	Baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Terapia de familia frente a tratamiento usual	Suicidio	Muy baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Recaídas	Baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Moderada
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	Baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Calidad de vida	Muy baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Adherencia	Muy baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Carga familiar	Muy baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Psicoeducación frente a tratamiento usual	Suicidio	Muy baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Recaídas	Muy baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Muy baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	Baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Calidad de vida	Muy baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Adherencia	No hay evidencia de ECA
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento usual	Suicidio	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Recaídas	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	Muy baja
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Calidad de vida	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Adherencia	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Síntomas	Muy baja
Terapia ocupacional frente a tratamiento usual	Suicidio	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Recaídas	No hay evidencia de ECA

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Hospitalizaciones	Muy baja
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Funcionamiento social	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Calidad de vida	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Adherencia	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Carga familiar	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Desenlaces laborales	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Síntomas	No hay evidencia de ECA
Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento usual	Suicidio	Muy baja

5.2. Formulación de las recomendaciones

i. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

1. TCC

La mayoría de resultados para esta intervención están a su favor; sin embargo, muy pocos tienen significación estadística. Los hallazgos están a favor de la TCC como coadyuvante para disminuir las recaídas y hospitalizaciones hasta los 12-24 meses después del tratamiento. En cuanto a la dimensión sintomatológica, se encuentra que esta intervención es eficaz para disminuir los síntomas positivos a corto plazo y los síntomas negativos a largo plazo, pero cuando se mide la sintomatología global se ve que se pierde el efecto. En la dimensión laboral se encuentra aumento en las horas de trabajo y mejoría de la actitud en los pacientes sometidos a la intervención. Finalmente, no hay suficiente evidencia de la eficacia de esta intervención para disminuir las tasas de suicido a corto ni a mediano plazo. La evidencia es de baja calidad y los sesgos existentes pueden sobrestimar el efecto de la intervención. Sin embargo, podría recomendarse ante su posible eficacia en disminuir el riesgo de recaídas y hospitalizaciones.

2. Terapia de adherencia

La terapia de adherencia mostró ser eficaz para mejorar las actitudes hacia la medicación después de la intervención, pero no a mediano plazo. Además, no se observó utilidad de la terapia de adherencia al compararla con el tratamiento usual para disminuir síntomas, recaídas y hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, la calidad de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces, excepto adherencia. Por tanto, no hay suficiente evidencia para recomendar su utilización en la práctica clínica habitual.

3. Consejería y terapia de apoyo

No hay suficiente evidencia de la eficacia de la consejería y terapia de apoyo en comparación con el tratamiento usual para disminución de síntomas y recaídas. Para los desenlaces relacionados con funcionamiento social, carga familiar, calidad de vida, estatus ocupacional y prevención de suicidio no hay evidencia disponible en los estudios evaluados. Por tanto, no se puede hacer una recomendación en contra o a favor de esta intervención.

4. Terapia de familia

La terapia de familia mostró ser superior al tratamiento usual para prevención de recaídas a mediano y largo plazo, disminuir la carga familiar y mejorar la adherencia al tratamiento cuando se hace un seguimiento de menos de un año después de la intervención. No obstante, la calidad de la evidencia es baja para recaídas y adherencia y muy baja para carga familiar. No se encontraron diferencias entre la terapia de familia y el tratamiento usual para disminuir las hospitalizaciones, el riesgo de suicidio ni los síntomas positivos y negativos; tampoco para aumentar el funcionamiento social y laboral ni la calidad de vida. Sin embargo, la calidad de la evidencia es muy baja a baja, por lo que todavía no se puede concluir acerca de la eficacia de la intervención para estos desenlaces. Teniendo en cuenta su posible eficacia en la prevención de recaídas, disminución de la carga familiar e incremento de la adherencia, podría recomendarse su empleo para pacientes con esquizofrenia y sus familiares.

5. Psicoeducación

Los resultados mostraron estar a favor de la psicoeducación en comparación con el tratamiento usual para los siguientes desenlaces: síntomas globales de esquizofrenia, prevención de recaídas y hospitalizaciones, funcionamiento social, calidad de vida, carga familiar y adherencia al tratamiento farmacológico. Sin embargo, la calidad de la evidencia está entre muy baja y baja por el alto riesgo de sesgos de los estudios, la falta de consistencia y la pobre precisión. No obstante, ante la posible eficacia mostrada en los estudios en estos desenlaces críticos, se podría recomendar su utilización en la práctica clínica de pacientes con esquizofrenia.

6. Entrenamiento en habilidades sociales

Los resultados en síntomas globales y negativos de esquizofrenia al final del tratamiento, el funcionamiento social y la calidad de vida en salud mental están a favor del entrenamiento en habilidades sociales en comparación con el tratamiento usual, pero la calidad de la evidencia es muy baja. Los efectos de la intervención para prevención de recaídas y hospitalizaciones y la calidad de vida general y en salud física no son lo suficientemente precisos para lograr tener una conclusión sobre su eficacia; igualmente, la calidad de la evidencia es muy baja. Por su posible eficacia, dados los resultados

de los estudios, en los desenlaces mencionados, se podría recomendar su empleo en la práctica clínica habitual en pacientes con esquizofrenia.

7. Terapia ocupacional

La calidad de la evidencia es muy baja y se emplean desenlaces diferentes, lo que impide la combinación de resultados de los estudios revisados. En los estudios incluidos (26, 27) la intervención se hizo a pacientes crónicos con largas estancias hospitalarias, y los resultados fueron inconsistentes. El que tenía menor riesgo de sesgos no mostró diferencias en síntomas ni en el funcionamiento social al final del tratamiento, y el otro tuvo grandes diferencias con la terapia usual. Es importante aclarar que uno de los estudios tenía alto riesgo de sesgos y el otro muy alto. No se evaluaron otros desenlaces críticos. De acuerdo con esta evidencia, no se puede recomendar ni contraindicar el uso de esta intervención; sin embargo, podrían tenerse en cuenta otras consideraciones, como las preferencias de los pacientes y la experiencia que existe en el contexto de la atención psiquiátrica, dado que es una intervención ampliamente utilizada, pero no ha sido suficientemente evaluada.

8. Terapia de orientación psicodinámica

La terapia de orientación psicodinámica no mostró diferencias con el tratamiento usual para prevención de hospitalizaciones y suicidio. Sin embargo, hay muy baja precisión en los resultados y alto riesgo de sesgos en los estudios incluidos, por lo que la evidencia es de muy baja calidad. Además, no se evaluaron otros desenlaces críticos. Por tanto, no hay suficiente evidencia acerca de su eficacia que permita recomendar su empleo en la práctica clínica para tratar pacientes con esquizofrenia.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada alternativa y las preferencias de los pacientes: la evidencia sobre la efectividad de las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales tiene limitaciones importantes relacionadas en parte, con las particularidades de las intervenciones y su variabilidad en la aplicación; sin embargo, algunos de los hallazgos indicaron posibles beneficios para la salud mental y la calidad de vida del paciente que fueron discutidos y avalados por los pacientes, los cuales fueron determinantes en el momento de establecer la fuerza de la recomendación. La pertinencia de las recomendaciones y su fortaleza fue establecida por consenso.

5.1.4. Consideración de beneficios y riesgos

Ninguna de las intervenciones evaluadas genera riesgos adicionales al ser aplicadas a los pacientes con esquizofrenia o a sus familias, pero podrían ser benéficas para la prevención de recaídas y hospitalizaciones y mejorar adherencia, calidad de vida y funcionamiento global, como lo dan a

entender los resultados de estudios en terapia de familia, psicoeducación, TCC y entrenamiento en habilidades sociales.

5.1.5. *Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes*

Para formular esta recomendación, se consideraron los valores y preferencias de los pacientes con esquizofrenia y sus familiares, quienes tuvieron varios representantes en las reuniones de presentación de la evidencia. Manifestaron la necesidad de intervenciones adicionales al manejo farmacológico porque así se reconoce su integralidad como personas y podrían ser útiles para satisfacer las necesidades que surgen ante la presencia de una enfermedad crónica, incapacitante y estigmatizante que genera grandes cargas de ansiedad tanto en quienes la sufren como en sus familias. Aunque la evidencia es de baja calidad, los resultados de los estudios que indican posible eficacia de algunas intervenciones para desenlaces críticos, como recaídas, hospitalizaciones y funcionamiento social, hacen que los pacientes y sus familiares prefieran que estas se empleen en la atención habitual y que se incluyan dentro de los planes de salud.

5.1.6. Recomendaciones

Recomendación 7.1. A los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia se les debe ofrecer manejo psicoterapéutico según sus características clínicas y necesidades, las cuales se determinan mediante la evaluación clínica.

Recomendación fuerte.

Recomendación 7.2. Entre las modalidades psicoterapéuticas para el manejo de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda ofrecer: psicoeducación, terapia cognitivo conductual, entrenamiento en habilidades sociales e intervenciones familiares.

Recomendación fuerte.

Recomendación 7.3. Se sugiere la terapia ocupacional para el manejo del adulto con diagnóstico de esquizofrenia en el contexto hospitalario o en el ambulatorio en el marco de las modalidades de atención recomendadas en esta guía (ver pregunta 8.1).

Recomendación débil.

Nota

No hay evidencia suficiente para recomendar las psicoterapias de orientación psicodinámica, terapia de adherencia, consejería y terapia de apoyo para el manejo del paciente adulto con esquizofrenia.

5.1.7. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con esquizofrenia reciba una intervención de terapia de familia, psicoeducación, terapia cognitiva y entrenamiento en habilidades sociales adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de médicos generales, médicos especialistas en psiquiatría, trabajadores sociales, enfermeros profesionales, psicólogos o terapeutas ocupacionales, entre otros, entrenados en la realización de esas intervenciones en los niveles de atención primaria y secundaria en salud mental.

5.1.8. Vigencia de las recomendaciones

Ya que la evidencia disponible hasta la fecha es de baja calidad, se podría cambiar la dirección y magnitud del efecto con nuevos estudios que tengan menos riesgo de sesgos y mayor precisión, que pudiera tener impacto en las recomendaciones formuladas en el ítem 7.2.4. Por tanto, esta estará vigente hasta que surjan evidencias que puedan modificarla.

5.1.9. Recomendaciones de investigación

Ante la baja calidad de la evidencia para todas las intervenciones psicosociales, se recomienda hacer investigaciones sobre su eficacia que tengan el menor riesgo de sesgos posible y que garanticen resultados más precisos. Sería muy útil que los futuros estudios permitan tener evidencia adicional sobre las mejores maneras de aplicar estas intervenciones, por ejemplo su duración, frecuencia, formas grupales e individuales, entre otras. Además, sería importante que se hicieran estudios en Colombia porque podría haber variaciones por las características culturales y del sistema de salud particulares para este país.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association; 2000.
2. Witaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. BMC Psychiatry. BMC Psychiatry; 2012 Nov 9;12(1):193.

3. Segarra R, Gutierrez M, Eguíluz I. Curso y pronóstico de la esquizofrenia: De los primeros episodios a los estados de defecto. In: Vallejo J, Leal C, editors. Tratado de Psiquiatría. 1era Ed. Ars Medica; 2005. p. 973—97.
4. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry. 2012 May 15;17(12):1206—27.
5. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. Am J Psychiatry. 1998 Sep;155(9):1196—201.
6. Hellewell J. The long term treatment of schizophrenia : effect on patients lives. BioMed Cent. 2006;5(Suppl 1):S40.
7. National Collaborating Center for Mental Health. Psychological therapy and psychosocial interventions in the treatment and management of schizophrenia. Schizophrenia The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secundaru care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2010. p. 243—327.
8. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison. Int Rev Psychiatry Abingdon Engl. 2011 Aug;23(4):379—87.
9. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2005 Sep;187:248—55.
10. Turkington D. Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2006 Mar 1;163(3):365—73.
11. Rathod S, Phiri P, Kingdon D. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2010 Sep;33(3):527—36.
12. Addington J, Lecomte T. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. F1000 Med Rep [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2013 Jun 15];4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292287/
13. Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. In: The Cochrane Collaboration, Jones C, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2013 Jun 15]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008712.pub2
14. Gray R, Leese M, Bindman J, Becker T, Burti L, David A, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia European multicentre randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2006 Dec 1;189(6):508—14.

15. Gray R, Wykes T, Gournay K. From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2002 Jun;9(3):277—84.
16. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G, Everitt B, David A. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. BMJ. 1996 Feb 10;312(7027):345—9.
17. Buckley LA, Pettit TA, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. In: The Cochrane Collaboration, Buckley LA, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2013 Jun 15]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004716.pub3
18. HELLERSTEIN DJ, PINSKER H, ROSENTHAL RN, KLEE S. Supportive Therapy as the Treatment Model of Choice. J Psychother Pract Res. 1994;3(4):300—6.
19. Pharoah F, Mari JJ, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. In: The Cochrane Collaboration, Irving CB, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2013 Jun 15]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000088.pub3
20. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. In: The Cochrane Collaboration, Xia J, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2013 Jun 15]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002831.pub2
21. National Collaborating Center for Mental Health. Psychological therapy and psychosocial interventions in the treatment and management of schizophrenia. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secundaru care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist.; 2010.
22. McFarlane WR, Dixon L, Lukens E, Lucksted A. Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. J Marital Fam Ther. 2003 Apr;29(2):223—45.
23. Huxley N, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. J Nerv …. 2000;188(April):187—201.
24. Patterson TL, Leeuwenkamp OR. Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Mar;100(1-3):108—19.
25. Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. Schizophr Bull. 2009 Mar;35(2):347—61.
26. Tatsumi E, Yotsumoto K, Nakamae T, Hashimoto T. Effects of occupational therapy on hospitalized chronic schizophrenia patients with severe negative symptoms. Kobe J Med Sci. 2011;57(4):E145—154.
27. Foruzandeh N, Parvin N. Occupational therapy for inpatients with chronic schizophrenia: A pilot randomized controlled trial. Jpn J Nurs Sci. 2013 Jun 1;10(1):136—41.

28. S C, A H. Engaging People with Enduring Psychotic Conditions in Primary Mental Health Care and Occupational Therapy [Internet]. 2003 [cited 2013 Jun 16]. Available from: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.ingentaconnect.com/whalecom0/content/cot/bjot/2003/00000066/00000006/art00002
29. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/
30. Kurtz MM, Mueser KT. A metaanalysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. J Consult Clin Psychol. 2008 Jun;76(3):491—504.
31. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Metaanalyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. Psychol Med. 2002 Jul;32(5):783—91.
32. Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2010 Nov;197(5):350—6.
33. Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012 Feb;69(2):121—7.
34. Klingberg S, Wittorf A, Fischer A, Jakob-Deters K, Buchkremer G, Wiedemann G. Evaluation of a cognitive behaviourally oriented service for relapse prevention in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2010 May;121(5):340—50.
35. Lincoln TM, Ziegler M, Mehl S, Kesting M-L, Lüllmann E, Westermann S, et al. Moving from efficacy to effectiveness in cognitive behavioral therapy for psychosis: a randomized clinical practice trial. J Consult Clin Psychol. 2012 Aug;80(4):674—86.
36. Lysaker PH, Davis LW, Bryson GJ, Bell MD. Effects of cognitive behavioral therapy on work outcomes in vocational rehabilitation for participants with schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res. 2009 Feb;107(2-3):186—91.
37. Malik N, Kingdon D, Pelton J, Mehta R, Turkington D. Effectiveness of brief cognitive-behavioral therapy for schizophrenia delivered by mental health nurses: relapse and recovery at 24 months. J Clin Psychiatry. 2009 Feb;70(2):201—7.
38. Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, et al. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority ethnic groups: a randomised controlled trial. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):319—26.
39. Sarin F, Wallin L, Widerlov B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: A meta-analytical review of randomized controlled trials. Nord J Psychiatry. 2011;65(3):162—74.

40. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. Schizophr Bull. 2008;34(3):523—37.
41. Schulz M, Gray R, Spiekermann A, Abderhalden C, Behrens J, Driessen M. Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: a multi-centre randomised controlled trial. Schizophr Res. 2013 May;146(1-3):59—63.
42. Staring ABP, Van der Gaag M, Koopmans GT, Selten JP, Van Beveren JM, Hengeveld MW, et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2010 Dec;197(6):448—55.
43. Andrade-Rodrigues M, Krauss-Silva L, Martins A. [Meta-analysis of clinical trials on family intervention in schizophrenia]. Cad Saúde Pública. 2008;24(10):2203—18.
44. Bressi C, Manenti S, Frongia P, Porcellana M, Invernizzi G. Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness. Psychother Psychosom. 2008;77(1):43—9.
45. Koolaee AK, Etemadi A. The outcome of family interventions for the mothers of schizophrenia patients in Iran. Int J Soc Psychiatry. 2010 Nov;56(6):634—46.
46. Chabannes J, Bazin N, Leguay D, Nuss P, Peretti C, Tatu P, et al. Two-year study of relapse prevention by a new education program in schizophrenic patients treated with the same antipsychotic drug. Eur Psychiatry. 2008;23:8—13.
47. Chan SW-C, Yip B, Tso S, Cheng B-S, Tam W. Evaluation of a psychoeducation program for Chinese clients with schizophrenia and their family caregivers. Patient Educ Couns. 2009 Apr;75(1):67—76.
48. Kulhara P, Chakrabarti S, Avasthi A, Sharma A, Sharma S. Psychoeducational intervention for caregivers of Indian patients with schizophrenia: A randomised-controlled trial. Acta Psychiatr Scand. 2009;119:472—83.
49. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):232—45.
50. Sharif F, Shaygan M, Mani A. Effect of a psycho-educational intervention for family members on caregiver burdens and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia in Shiraz, Iran. BMC Psychiatry. 2012;25(12):48.
51. Vickar GM, North CS, Downs D, Marshall DL. A randomized controlled trial of a private-sector inpatient-initiated psychoeducation program for schizophrenia. Psychiatr Serv Wash DC. 2009 Jan;60(1):117—20.
52. Rus-Calafell M, Gutiérrez-Maldonado J, Ortega-Bravo M, Ribas-Sabaté J, Caqueo-Urízar A. A brief cognitive-behavioural social skills training for stabilised outpatients with schizophrenia: a preliminary study. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):327—36.

53. Malmberg L, Fenton M, Rathbone J. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 1996 [cited 2013 Nov 22]; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001360/abstract
54. Barretto EM de P, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M das GM, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2009 Nov;197(11):865—8.
55. Bechdolf A, Knost B, Nelson B, Schneider N, Veith V, Yung AR, et al. Randomized comparison of group cognitive behaviour therapy and group psychoeducation in acute patients with schizophrenia: effects on subjective quality of life. Aust N Z J Psychiatry. 2010 Feb;44(2):144—50.
56. Birchwood M, Peters E, Tarrier N, Dunn G, Lewis S, Wykes T, et al. A multi-centre, randomised controlled trial of cognitive therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations. BMC Psychiatry. 2011;11:155.
57. Farhall J, Freeman NC, Shawyer F, Trauer T. An effectiveness trial of cognitive behaviour therapy in a representative sample of outpatients with psychosis. Br J Clin Psychol Br Psychol Soc. 2009 Mar;48(Pt 1):47—62.
58. Haddock G, Barrowclough C, Shaw JJ, Dunn G, Novaco RW, Tarrier N. Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009 Feb;194(2):152—7.
59. Klingberg S, Herrlich J, Wiedemann G, Wölwer W, Meisner C, Engel C, et al. Adverse effects of cognitive behavioral therapy and cognitive remediation in schizophrenia: results of the treatment of negative symptoms study. J Nerv Ment Dis. 2012 Jul;200(7):569—76.
60. Klingberg S, Wölwer W, Engel C, Wittorf A, Herrlich J, Meisner C, et al. Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study. Schizophr Bull. 2011 Sep;37 Suppl 2:S98—110.
61. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. Psychol Med. 2010 Jan;40(1):9—24.
62. McGrath J, Hayes R. Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3).
63. Naeem F, Farooq S, Kingdon D. Cognitive behaviour therapy (brief versus standard duration) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7).
64. Penn DL, Meyer PS, Evans E, Wirth RJ, Cai K, Burchinal M. A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. Schizophr Res. 2009 Apr;109(1-3):52—9.

65. Penn DL, Uzenoff SR, Perkins D, Mueser KT, Hamer R, Waldheter E, et al. A pilot investigation of the Graduated Recovery Intervention Program (GRIP) for first episode psychosis. Schizophr Res. 2011 Feb;125(2-3):247—56.
66. Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Psychiatr Serv Wash DC. 2010 Sep;61(9):940—3.
67. Premkumar P, Peters ER, Fannon D, Anilkumar AP, Kuipers E, Kumari V. Coping styles predict responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis. Psychiatry Res. 2011 May 30;187(3):354—62.
68. Puschner B, Angermeyer MC, Leese M, Thornicroft G, Schene A, Kikkert M, et al. Course of adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. Psychiatry Res. 2009 Feb 28;165(3):224—33.
69. Sivec H, Montesano V. Cognitive behavioral theraphy for psychosis in clinical practice. Psychotherapy. 2012;49(2):258—70.
70. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TRE, Nur U, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. Schizophr Res. 2008 Jan;98(1-3):1—7.
71. Veltro F, Vendittelli N, Oricchio I, Addona F, Avino C, Figliolia G, et al. Effectiveness and efficiency of cognitive-behavioral group therapy for inpatients: 4-year follow-up study. J Psychiatr Pract. 2008 Sep;14(5):281—8.
72. Anderson KH, Ford S, Robson D, Cassis J, Rodrigues C, Gray R. An exploratory, randomized controlled trial of adherence therapy for people with schizophrenia. Int J Ment Health Nurs. 2010 Oct;19(5):340—9.
73. Cavezza C, Aurora M, Ogloff JRP. The effects of an adherence therapy approach in a secure forensic hospital: a randomised controlled trial. J Forensic Psychiatry Psychol. 2013;24(4):458—78.
74. McIntosh AM, Conlon L, Lawrie SM, Stanfield AC. Compliance therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD003442.
75. Patel A, McCrone P, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Kilian R, et al. Cost-effectiveness of adherence therapy versus health education for people with schizophrenia: randomised controlled trial in four European countries. Cost Eff Resour Alloc CE. 2013;11(1):12.
76. Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Cooley SJ, DiBarry AL, Montrose DM, et al. Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. Psychiatr Serv Wash DC. 2009 Nov;60(11):1468—76.
77. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1463—81.

78. Girón M, Fernández-Yañez A, Mañá-Alvarenga S, Molina-Habas A, Nolasco A, Gómez-Beneyto M. Efficacy and effectiveness of individual family intervention on social and clinical functioning and family burden in severe schizophrenia: a 2-year randomized controlled study. Psychol Med. 2010 Jan;40(1):73—84.
79. Kopelowicz A, Zarate R, Wallace CJ, Liberman RP, Lopez SR, Mintz J. The ability of multifamily groups to improve treatment adherence in Mexican Americans with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012 Mar;69(3):265—73.
80. Meis L, Griffin J, Greer N, Jensen A, Macdonald R, Carlyle M, et al. Couple and family involvement in adult mental health treatment: a systematic review. Clin Psychol Rev. 2013;33(2):275—86.
81. Pitkanen A, Puolakka K. Effectiveness of psychological and psychosocial interventions on quality of life of patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review protocol. JBI Database Syst Rev Implement Rep. 2013 Jul 12;11(6):157.
82. Aho-Mustonen K, Tiihonen J, Repo-Tiihonen E, Ryynänen O-P, Miettinen R, Räty H. Group psychoeducation for long-term offender patients with schizophrenia: an exploratory randomised controlled trial. Crim Behav Ment Health CBMH. 2011 Jul;21(3):163—76.
83. Breitborde NJ, Moreno FA, Mai-Dixon N, Peterson R, Durst L, Bernstein B, et al. Multifamily group psychoeducation and cognitive remediation for first-episode psychosis: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 2011;11:9.
84. Nasr T, Kausar R. Psychoeducation and the family burden in schizophrenia: A randomized controlled trial. Ann Gen Psychiatry. 2009;8(17):1—6.
85. Fung KMT, Tsang HWH, Cheung W. Randomized controlled trial of the self-stigma reduction program among individuals with schizophrenia. Psychiatry Res. 2011 Sep 30;189(2):208—14.
86. Galderisi S, Piegari G, Mucci A, Acerra A, Luciano L, Rabasca AF, et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Jun;260(4):305—15.
87. Horan WP, Kern RS, Tripp C, Hellemann G, Wynn JK, Bell M, et al. Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders. J Psychiatr Res. 2011 Aug;45(8):1113—22.
88. Kurtz MM, Mueser KT. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. J Consult Clin Psychol. 2008 Jun;76(3):491—504.
89. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Swain K, Forester B, Cather C, et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. J Consult Clin Psychol. 2010 Aug;78(4):561—73.
90. Park K-M, Ku J, Choi S-H, Jang H-J, Park J-Y, Kim SI, et al. A virtual reality application in role-plays of social skills training for schizophrenia: a randomized, controlled trial. Psychiatry Res. 2011 Sep 30;189(2):166—72.

91. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. Biol Psychiatry. 2013 May 15;73(10):1015—23.
92. Sungur M, Soygür H, Güner P, Üstün B, Çetin I, Falloon IR. Identifying an optimal treatment for schizophrenia: a 2-year randomized controlled trial comparing integrated care to a high-quality routine treatment. Int J Psychiatry Clin Pract. 2011 Jun;15(2):118—27.
93. Tungpunkom P, Maayan N, Soares-Weiser K. Life skills programmes for chronic mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD000381.
94. Valencia M, Rascon ML, Juarez F, Escamilla R, Saracco R, Liberman RP. Application in Mexico of psychosocial rehabilitation with schizophrenia patients. Psychiatry. 2010;73(3):248—63.
95. Cook S, Chambers E, Coleman JH. Occupational therapy for people with psychotic conditions in community settings: a pilot randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2009 Jan;23(1):40—52.
96. Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Bengoetxea E, Elizagárate E, Ezcurra J, et al. Efficiency of cognitive rehabilitation with REHACOP in chronic treatment resistant Hispanic patients. NeuroRehabilitation. 2012;30(1):65—74.
97. Trapp W, Landgrebe M, Hoesl K, Lautenbacher S, Gallhofer B, Günther W, et al. Cognitive remediation improves cognition and good cognitive performance increases time to relapse--results of a 5 year catamnestic study in schizophrenia patients. BMC Psychiatry. 2013;13:184.
98. Gottdiener WH. Individual psychodynamic psychotherapy of schizophrenia: Empirical evidence for the practicing clinician. Psychoanal Psychol. 2006;23(3):583—9.
99. Rosenbaum B, Harder S, Knudsen P, Køster A, Lindhardt A, Lajer M, et al. Supportive psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for first-episode psychosis: two-year outcome. Psychiatry. 2012;75(4):331—41.
100. Barrowclough C, Haddock G, Lobban F, Jones S, Siddle R, Roberts C, et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2006;189:527—32.
101. England M. Efficacy of cognitive nursing intervention for voice hearing. Perspect Psychiatr Care. 2007;43(2):69—76.
102. Garety P, Fowler D, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. A randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy and family intervention for the prevention of relapse and reduction of symptoms of psychosis. Br J Psychiatry. 2008;192:412—23.
103. Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Freeman D, Bebbington P, et al. London East-Anglia randomized controlled trial of cogntitive behavioural therapy for psychosis: I Effects of treatment phase. Br J Psychiatry. 1997;171:319—27.
104. Startup M, Jackson M, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. Psychol Med. 2004;34:413—22.

105. Turkington D, Kingdon D, Turner T, Insight into Schizophrenia Research Group. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2002 Jun;180:523—7.
106. Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power K, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12 month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. Psychol Med. 2003;33(3):419—31.
107. Tsang, Wong TK HWH. The effects of a compliance theraphy programme on Chinese male patientes with schizophrenia. Asian J Nurs Stud. 2005;8(2):47—61.
108. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E, Gledhill A, Haddock G, et al. Randomized controlled trial of intensive cognitive behavioural therapy for patients with chronic schizophrenia. Br Med J. 1998;317:303—7.
109. Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. Br J Psychiatry. 1999;174:500—4.
110. Xiong W, Phillips M, Hu X, Wang R, Dai Q, Kleinman J, et al. A family-based intervention for schizophrenic patients in China: a randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 1994;165:239—47.
111. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD000088.
112. Dai M, Liu F, Fan J. A study on influence of early comprehensive intervention on prognosis of incipient schizophrenia patients. Chin Nurs Res. 21(9):3293—4.
113. Li Y, Jia D, Zhang M. Influence of family mental intervention on social function, family environment and relapse rate in first episode schizophrenics. Zhongguo Linchuang Kangfu. 2004;8(21):4184—5.
114. Barrowclough C, TarrierN, QuinnJ, MainwaringJ, LewisS C. Randdomized controlled effectiveness trial of a needs-based psychosocial intervention service for carers of people with schizophrenia. Br J Psychiatry. 1999;174:505—11.
115. Glynn S, Randolph E, Eth S, Paz G, Leong G, Shaner A, et al. Schizophrenic symptoms, work adjustment and behavioral family therapy. Rehabil Psychol. 1992;37:323—38.
116. Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PR, Steinberg MR. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1978 Oct;35(10):1169—77.
117. Vaughan K, Doyle M, McConaghy N, Blaszczynski A, Fox A, Tarrier N. The Sydney intervention trial: a controlled trial fo relatives counselling to reduce schizophrenic relapse. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1992;27:16—21.
118. Carra G, Montomoli C, Clerici M, Lorenzo-Cazzullo C. Family interventions for schizophrenia in Italy: randomized controlled trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007;257:23—30.

119. Guo Y, Gao Z, Wu Y, Yan Z. Influence of family intervention on the clinic curative effect of schizophrenia patients. Chin J Health Educ. 23(7):550—1.
120. Leff J, Sharpley M, Chisholm D, Bell R, Gamble C. Training community psychiatric nurses in schizophrenia family work: a study of clinical and economic outcomes for patients and relatives. J Ment Health. 2001;10(2):189—97.
121. Linszen D, Dingemans P, Van der Does J, Nugter A, Scholte P, Lenoir R, et al. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. Psychol Med. 1996;26(2):333—42.
122. Liu T, Cai X. Family intervention on schizophrenia. Med J Chin Peoples Health. 2007;19(3):223—5.
123. Jiang L, Xu X, Xu M. Effect of backup psychotherapy in family on schizophrenic recrudescence. China J Health Psychol. 2007;15(4):368—9.
124. Lv X, Tang Q. Individual family treatment on relapse of schizophrenia. Med J Chin People Health. 2003;15(8):465—6.
125. Qiu Y, Ma L, Tong Q. The role of family therapy in the rehabilitation of patients with schizophrenia. Chin J Clin Rehabil. 2002;6(2):206—18.
126. Randolph E, Spencer E, Glynn S, Paz G, Leong G. Behavioural family management in schizophrenia outcome of a clinic-based intervention. Br J Psychiatry. 1994;164:501—6.
127. Tan S, Liu G, Zhang X, Song J, Xiang Y. Family intervention on chronic schizophrenia in a rural 3 years follow-up study. Med Forum. 2007;11(6):503—5.
128. Zhang M, Yuan G, Yao J, Ni S, Zhang X, An B, et al. Systematic family intervention for people with schizophrenia. Chin J Psychiatry. 2006;39(2):84.
129. Zhou J. Family drug intervention on relapse of schizophrenia. Health Med Res. 2007;15(20):59—60.
130. BuchkremerG, SchulzeMonkingH, HolleR, HornungW. The impact of therapeutic relatives´ groups on the course of illnes of schizophrenic patients. Eur Psychiatry. 1995;10:17—27.
131. Li M, Li Z. Effect of family interference on rehabilitation of the patients with schizophrenia. J Nurs Sci. 2005;20(23):48—9.
132. Leavey G, Gulamhussein S, Papadopoulos C, Johnson-Sabine E, Blizard B, King M. A randomized controlled trial of a brief intervention for families of patients with a first episode of psychosis. Psychol Med. 2004;34(3):423—31.
133. Chien W-TW-T, Norman I, Thompson DR. A randomized controlled trial of a mutual support group for family caregivers of patients with schizophrenia. Int J Nurs Stud. 2004 Aug;41(6):637—49.
134. Shi Y, Zhao B, Xu D, Sen J. A comparative study of life quality in schizophrenic patients after family intervention. Chin Ment Health J. 2000;14(2):135—7.

135. Mak K, Wong M, Ma L, Fung S. A cost-effectiveness study of a community-based family management rehabilitation programme for schizophrenic outpatients in Hong Kong. Hong Kong J Psychiatry. 1997;7(2):26—35.
136. Gong C, Zhang J, Zheng G. Three-year follow-up study of family synthetically intervention for community family bed patients with schizophrenia. Chin J Behav Med Sci. 2007;16(10):903—5.
137. Hayashi N, Yamashina M, Igarashi Y, Kazamatsuri H. Improvement of patient attitude toward treatment among inpatients with schizophrenia and its related factors: controlled study of psychological approach. Compr Psychiatry. 2001;42(3):240—6.
138. Chien WT, Wong K-F. A family psychoeducation group program for chinese people with schizophrenia in Hong Kong. Psychiatr Serv Wash DC. 2007 Jul;58(7):1003—6.
139. Fu F, Liu L, Guo J, Ma Z, Zhan L. The rehabilitation effect of health education on schizophrenia patients in remission. J Nurs Sci. 2003;18(5):385—6.
140. Jiang L, Zhang Y, Wang X. Effects of health education on the rehabilitation of inpatients with schizophrenia in convalescence. Chin J Clin Rehabil. 2004;8(27):5748—9.
141. Li J. Psychoeducation for the post-intervention recovery of first episode schizophrenia. J Qiqihar Med Coll. 2008;29(11):1404—6.
142. Sun S, Zhang Y, Liu M, Xing S, Zhao L. Effects of health education on recovery of insight and treatment compliance in schizophrenics. J Clin Psychosom Dis. 2005;11(1):37—47.
143. Wang J, Long J, Gao J. The effect of health education on the treatment of schizophrenia patient. Chin J Health Psychol. 2008;16(10):1163—5.
144. Zhang H, Wang P, Wu Z. Influence of health education on compliance of orally taking medicines in schizophrenia patients of the first episode seeing doctor in out-patient clinic. Chin Nurs Res. 2006;20(5):1246—7.
145. Zeng Z. An extended two-year follow-up of psychological education on insight recovery and drug therapy compliance and recurrence in schizophrenic patients. Chin J Clin Rehabil. 2003;7(12):1774—5.
146. Zhang Y, Zhao F, Zhou C, Wang B. A comparative study of psychological education of stress to schizophrenia patients' effect during recovery period. Med J Chin Peoples Health. 2003;15(10):633—5.
147. Zhu Y. Effect of health education on rehabilitation of first episode schizophrenia during the recovery period. Chin J Mod Nurs. 2008;14(10):1156—8.
148. Bäuml J, Kissling W, Pitschel-Walz G. Psychoeducational groups for schizophrenic patients: impact on knowledge and compliance. Nervenheikunde. 1996;15:145—50.
149. Li F, Xu J. Comparative study on the effect of family intervention on schizophrenia patients in convalescence and their family members. Health Psychol J. 2003;11(2):129—30.
150. Vreeland B, Miinsky S, Yanos P. Efficacy of the team solutions programme for educating patients about illness management and treatment. Psychiatr Serv. 2006;57(6):822—8.

151. Zhang Z, Chen Q. Effect of family health education on the family burden with schizophrenia. Contemp Nurs. 2008;5:1—2.
152. Zhao Z. Effect of health education on schizophrenia relapse interference. Occup Health. 2007;23(9):684—6.
153. Ran M-S, Xiang M-Z, Chan CL-W, Leff J, Simpson P, Huang M-S, et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia--a randomised controlled trial. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2003 Feb;38(2):69—75.
154. Herz MI, et al. A program for relapse prevention in schizophrenia. A controlled study. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:277—83.
155. Leff, J.P.; Kuipers, L.; Berkowitz, R.; Eberlein-Fries, R.; and Sturgeon, D. A controlled trial of social intervention in schizophrenia families. Br J Psychiatry. 1982;141:121—34.
156. Chan S, Lee S, Chan I. TRIP: a psychoeducational programme in Hong Kong for people with schizophrenia. Occup Ther Int. 2007;14(2):86—98.
157. He R. Effect of psychoeducation for family members of people with schizophrenia. World Health Dig J New Med. 2008;5(7):1249.
158. Merinder L, Viuff A, Laugesen H, Clemmensen K, Misfelt S, Espensen B. Patient and relative education in community psychiatry: a randomised controlled trial regarding its effectiveness. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1999;34(6):287—94.
159. Xie Y. Effects of mental health education on the accompanying dependents of hospitalized schizophrenics. J Clin Psychosom Dis. 2006;12(4):297—8.
160. Zhou Z. Psychoeducation as a post-discharge intervention for people with schizophrenia. J Med Forum. 2005;26(20):91.
161. Cunningham-Owens D, Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Johnstone E. A randomized, controlled trial of a brief interventional package for schizophrenic out-patients. Acta Psychiatr Scand. 2001;103:362—9.
162. Atkinson J, Coia D, Gilmour W, Harper J. The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life. Br J Psychiatry. 1996;168:199—204.
163. Lv C, Lu D, Lv W, Jin L, Zheng Q. Effects of follow-up on family function of schizophrenia patients' families and their quality of life. Nanfang J Nurs. 2007;14(9):7—9.
164. Posner C, Wilson K, Kral M, Lander S, Mcllwraith R. Family psychoeducational support groups in schizophrenia. Am J Orthopsychiatry. 1992;62(2):206—18.
165. Daniels L. A group cognitive-behavioural and process-oriented approach to treating the social impairment and negative simptoms associated with chronic mental illness. J Psychother Pract Res. 1998;7:167—76.
166. Valencia R, Juárez M. A psychological skills training approach in Mexican out-patients with schizophrenia. Psychol Med. 2007;37(10):1393—402.

167. Ucok A, Cakir S, Duman Z, Dicigil A, Kandemir P, Atli H. Cognitive predictors of skill acquisition on social problem solving in patients with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(6):388—94.

8. Modalidades de atención para el adulto con esquizofrenia

Formulación del problema

Preguntas clínicas

Pregunta 8.1. ¿Cuáles son las modalidades de atención efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Fundamentación

Las modalidades de atención surgieron ante la necesidad de ofrecer a las personas con enfermedades mentales graves una aproximación a servicios de salud que brindaran atención integral a entidades complejas, con el propósito de mejorar los diferentes desenlaces de la enfermedad (como son las recaídas, adherencia a los tratamientos, el funcionamiento psicosocial y ocupacional, la carga familiar, entre otros) (1).

Cuyun y colaboradores (2) realizaron un estudio observacional en el que encontraron que solo un 10% de 1.635 pacientes con diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme presentaron mejoría sostenida entre el primer y tercer año, recibiendo un manejo usual de acuerdo con el tipo de centro de procedencia[24].

Este ejemplo de hallazgos hace necesario considerar el diseño de estrategias individualizadas complementarias a las farmacológicas para optimizar estos resultados. Por otro lado, se ha discutido que el bajo porcentaje de recuperación usualmente conlleva una buena funcionalidad en diferentes aspectos de la vida del paciente, en contraste con el resto de individuos, quienes continúan inmersos en síntomas activos, deterioro cognitivo y problemas sociales (1,3).

Existe un consenso creciente en relación con las intervenciones psicosociales como aspecto básico en el manejo y la rehabilitación funcional de los pacientes con esquizofrenia (4-7).

[24] Los centros comprendían: centros de salud mental comunitarios, sistemas de salud universitarios, hospitales comunitarios y estatales y el Departamento de Asuntos de Veteranos de Servicios de Salud.

En razón a la eficacia limitada de los medicamentos sobre la totalidad de los síntomas de la esquizofrenia y sus efectos, la mayoría de los pacientes necesitarán terapéuticas diferentes para el abordaje de la discapacidad global generada por la enfermedad, en donde se entremezclan las dificultades para la integración social y laboral, la disfunción familiar, la situaciones relacionadas con la exclusión, el desempleo, las altas tasas de consumo de sustancias psicoactivas y el riesgo de indigencia (8,9).

Estas terapéuticas diferentes deben involucrar modelos más complejos que implican estrategias de atención agregadas denominadas modalidades de atención. Estas se deben orientar no solo a disminuir de forma complementaria los síntomas psicóticos y las tasas de hospitalización de los pacientes, sino también deberían repercutir en las capacidades cognitivas, habilidades sociales e instrumentales y en la calidad de vida global del sujeto con la enfermedad.

Adicionalmente, se hace necesaria la individualización del tratamiento de acuerdo con las necesidades específicas del paciente adulto con esquizofrenia, ya que si bien se encuentran características de la esquizofrenia comunes en la mayoría de los individuos que la padecen, existen marcadas diferencias individuales en la fenomenología clínica, así como diferencias dentro de un mismo paciente, dependiendo del estadio de la enfermedad, orientándose hacia una minimización de la morbilidad y el sufrimiento del individuo (10). En este sentido el conjunto de intervenciones se pone en paralelo con el modelo de compresión biológico de la enfermedad y la evaluación de la discapacidad global como un elemento primordial que puede orientar a la reducción de recaídas y readmisiones hospitalarias con mejoramiento en la autonomía del paciente (10,11).

En el apéndice 8.1 se pueden consultar las características de cada una de las modalidades de atención consideradas para la pregunta.

Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las modalidades de atención disponibles para el adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentra en fase aguda y para el que está en fase de mantenimiento.
Aspecto clínico	Rehabilitación psicosocial inicial del paciente con diagnóstico de esquizofrenia.
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar, psicólogos clínicos, enfermeros, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales en el marco de equipos y servicios de salud mental.
Escenario	Servicios de salud mental tanto ambulatorios como hospitalarios.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase aguda y fase de mantenimiento.
Alternativas identificadas	7. Tratamiento asertivo comunitario 8. Equipos de salud mental comunitaria 9. Hospital día de agudos 10. Hospital día de no agudos 11. Equipos de resolución en crisis y tratamiento en casa 12. Manejo intensivo de caso 13. Rehabilitación basada en la comunidad Comparados con tratamiento usual.
Desenlaces críticos	• Recaídas y recurrencias • Hospitalizaciones • Funcionamiento social • Calidad de vida • Carga para la familia • Satisfacción con los servicios de salud
Desarrollo de la RSL	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y evidencia de GPC relacionado con el alcance y los objetivos de la *Guía* (ver anexo 1, búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de la guía seleccionada: NICE 82 (6) realizando una actualización de la evidencia, de acuerdo con la fecha de última búsqueda de las revisiones incluidas para cada modalidad de atención (desde 1998 hasta el 2002).	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para actualización de la información de la guía de NICE 82 en las bases de datos Embase, Medline, Cochrane, PsychInfo para identificar revisiones sistemáticas o metaanálisis que fueran pertinentes para responder la pregunta. La búsqueda en general se hizo desde 2001 con límite hasta noviembre de 2013. Para algunos casos se hizo desde 1998.

	Posterior a esta primera búsqueda se hizo una actualización de los metaanálisis encontrados buscando en las diferentes bases de datos las modalidades específicas con el filtro de ensayos clínicos. Esta segunda búsqueda se hizo iniciando en el año final de la búsqueda que presentaba el metaanálisis hasta noviembre de 2013. Para rehabilitación basada en la comunidad se hizo una búsqueda de novo hasta noviembre de 2013 (ver tabla 94).
Criterios de inclusión y de exclusión	Inclusión Población: pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Exposición: las modalidades de atención incluidas en las alternativas preestablecidas por el GDG. Comparación: cuidado usual. Desenlaces: los críticos de la pregunta. Idiomas: español, inglés y francés. Tipos de estudio: RSL y metaanálisis. Tipos de estudio segunda búsqueda: ensayos clínicos aleatorizados. Exclusión Trastorno afectivo bipolar, psicosis afectivas, demencia, reportes conjuntos de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme), de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65 años) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.
Selección de estudios	Se encontraron 1.148 referencias en las diferentes bases de datos y la combinación de las búsquedas. Se realizó una preselección mediante título y resumen del artículo y eliminación de duplicados de la cual finalmente se preseleccionaron 30 referencias para apreciar mediante la herramienta SIGN. De los 30 artículos apreciados se incluyeron seis para la elaboración de la recomendación y el metaanálisis empleado por NICE para tratamiento asertivo comunitario. Se excluyeron 24 referencias por deficiencias metodológicas, por el tipo de estudio o porque no tenían finalmente artículos individuales incluidos para metaanálisis. El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “aceptable” o “alta calidad” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Los resultados de estos siete estudios que superaron esta etapa fueron evaluados mediante el instrumento GRADE posteriormente.
Listado de estudios incluidos y excluidos	Incluidos Dieterich 2010 (12), Malone 2007 (13), Marshall 2011 (14), Marshall 2000 (15) [revisado en NICE 82 (6)], Murphy 2012 (16), Reilly 2013 (17), Shek 2009 (18). Excluidos Alwan 2008 (19), Bartholomeusz 2012 (20), Bradford 2013 (21), Botha 2010 (22), Burns 2007 (23), Catty 2007 (24), Chandler 1999 (25), Chien 2013 (26), Chilvers 2006 (27), Clarke 2000 (28), Dekker 2002 (29), Fekete 1998 (30), Ito 2011 (31), Liem 2013 (32), MacLeod 2011 (33), MacPherson 2009 (34), Marshall 2001 (35), Martin 2005 (36), O'Brien 2012 (37), Pratt 2008 (38), Shean 2009 (39), Stip 2005 (40), Sytema 2007(41), Wiley-Exley 2007 (42).

Tabla 92. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
PubMed	((("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia, Paranoid"[Mesh] OR "Schizophrenia, Disorganized"[Mesh] OR "Schizophrenia, Catatonic"[Mesh]) OR "schizophrenia"[All Fields]) AND ("Community Mental Health Centers"[Mesh] OR "Community Mental Health Services"[Mesh] OR "acute day hospital"[Text] OR "day hospital"[Text] OR "community based rehabilitation"[Text] OR "intensive case management"[Text] OR "home treatment teams"[Text] OR "crisis resolution teams"[Text] OR "assertive community treatment"[Text] OR "assertive outreach"[Text] OR "intensive case management"[Text]))	((Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR French[lang]))	2001 hasta 11/2013	11/59
EMBASE	schizophrenia'/exp AND 'day hospital'/exp OR 'community based rehabilitation'/exp OR 'case management'/exp OR 'home care'/exp OR 'home mental health care'/exp OR 'group therapy'/exp OR 'community mental health'/exp OR 'community mental health center'/exp OR 'mental health service'/exp	'meta analysis'/exp OR 'review'/exp AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim)	2001 hasta 11/2013	1/380
Cochrane	Schizophrenia	Sin límites	2001 hasta 11/2013	10/228
PsychInfo	schizophrenia AND (community counseling OR crisis intervention service OR day hospital OR mental health centers OR home care OR assertiveness training OR rehabilitation centers)	(meta analysis OR review) AND Adulthood (18 yrs & older)	2001 a 2013	0/0
EMBASE	'assertive community treatment'	([controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [spanish]/lim) and [embase]/lim	1998 a 2014	4/44

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
EMBASE	'assertive community treatment'	([cochrane review]/lim or [meta analysis]/lim or [systematic review]/lim) and [embase]/lim	2000 a 2014	0/15
PsychInfo	Any Field: "assertive community treatment"		1998 a 2014	2/38
PubMed	"assertive community treatment"[All Fields] AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]))	AND (Clinical Trial[ptyp]	1998 a 12/2013	3/27
PubMed	"assertive community treatment"[All Fields]	AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	2000 a 12/2013	1/60
EMBASE	('schizophrenia'/exp or 'schizophrenia') and (('community mental health teams' and [embase]/lim) or ('community mental health center'/exp or 'community mental health center') or ('mental health service'/exp or 'community mental health services'/exp))	and ([controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [spanish]/lim) and [adult]/lim and [embase]/lim	2006 a 2014	0/48
EMBASE	'community mental health teams'	and ([cochrane review]/lim or [meta analysis]/lim or [systematic review]/lim) and [embase]/lim	2000 a 2014	1/4
PsychInfo	Any Field: ((IndexTermsFilt:("Schizophrenia") OR IndexTermsFilt:("Schizophrenia (Disorganized Type)") OR IndexTermsFilt:("Schizophreniform Disorder"))) AND Any Field: (AnyField:("Community mental health teams") OR AnyField:("mental health centers") OR AnyField:("community mental health") OR AnyField:("Community Mental Health Services"))	AND Methodology: Empirical Study	2006 a 2014	0/5
PubMed	"Community mental health teams"[All Fields] OR ("Community Mental Health Centers"[Mesh] OR "Community Mental Health Services"[Mesh])) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])	AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])	2006 a 2013	0/50
EMBASE	'crisis resolution teams'		2010 a 12/2013	2/29

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
PubMed	("crisis resolution teams"[All Fields] OR "home treatment teams"[All Fields]) OR (("Crisis"[Journal] OR "crisis"[All Fields]) AND resolution[All Fields] AND home[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND teams[All Fields])		2010 a 12/2013	0/24
EMBASE	'schizophrenia'/exp and (('day hospital'/exp or 'day hospital') or 'acute day hospital')	and ([controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [spanish]/lim) and [embase]/lim and [2009-2014]/py	2009 a 2014	1/7
PsychInfo	Index Terms: {Partial Hospitalization} OR Any Field: "day hospital"		2009 a 2014	0/8
PubMed	(("day hospital") OR "Day Care"[Mesh]) OR "Partial hospitalization"))	NOT "dementia" Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial	2009 a 2013	0/1
EMBASE	'schizophrenia'/exp and ('case management'/exp or 'case management' or 'intensive case management'	and ([controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim) and ([english]/lim or [french]/lim or [spanish]/lim) and [embase]/lim)	2009 a 2014	0/11
PsychInfo	Any Field: "intensive case management"		2009 a 2014	0/3
PubMed	"intensive case management"[All Fields]	AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])))	2009 a 12/2013	1/9
PubMed	"community based rehabilitation"[All Fields] AND "schizophrenia"[All Fields]		Hasta 12/2013	0/14
PubMed	((("residence characteristics"[MeSH Terms] OR ("residence"[All Fields] AND "characteristics"[All Fields]) OR "residence characteristics"[All Fields] OR "community"[All Fields]) AND based[All Fields] AND ("rehabilitation"[Subheading] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms])) OR	AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	Hasta 12/2013	0/34

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	"community based rehabilitation"[All Fields]) AND "schizophrenia"[All Fields]			
PubMed	((("residence characteristics"[MeSH Terms] OR ("residence"[All Fields] AND "characteristics"[All Fields]) OR "residence characteristics"[All Fields] OR "community"[All Fields]) AND based[All Fields] AND ("rehabilitation"[Subheading] OR "rehabilitation"[All Fields] OR "rehabilitation"[MeSH Terms])) OR "community based rehabilitation"[All Fields]) AND "schizophrenia"[All Fields]	Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial;	Hasta 12/2013	0/50

Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

Los hallazgos se presentan según las modalidades de atención al compararlos con tratamiento usual y los desenlaces evaluados para cada una de ellas.

Equipos de resolución en crisis y equipos de tratamiento en casa (domiciliario)

En el reporte de Murphy 2012 (16) se evaluó la efectividad de los "equipos de resolución en crisis y equipos de tratamiento en casa" frente al cuidado estándar para pacientes en episodios agudos de enfermedades mentales graves (incluye esquizofrenia). Los estudios incluidos para los desenlaces críticos evaluados tuvieron seguimientos de seis a 20 meses. En la tabla 95 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad de atención de equipos de resolución en crisis frente al cuidado estándar.

Los hallazgos de rehospitalización, cuando se combinaron los resultados de atención domiciliaria y atención residencial, no fueron concluyentes, pero los resultados individuales de la atención domiciliara indican un menor riesgo de hospitalización a los tres y seis meses con una alta calidad de la evidencia.

Los desenlaces de carga para la familia, satisfacción con los servicios, fueron de calidad moderada y sus resultados concluyentes: las familias de pacientes que recibieron atención con equipos de resolución en crisis reportaron una menor carga para ellos al compararlas con las familias de los pacientes que recibieron cuidado estándar. Los pacientes en esta modalidad de atención presentaron mejores puntajes en la escala CSQ-8 de satisfacción de los servicios de salud frente al cuidado estándar.

Los resultados para calidad de vida no fueron concluyentes (16). La calidad de la evidencia se afectó por la imprecisión de algunos resultados y la heterogeneidad. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 93. Resumen de la evidencia sobre equipos de resolución en crisis frente al cuidado estándar para el tratamiento de los adultos con esquizofrenia

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Rehospitalización a tres meses solo atención domiciliaria	1	260	**RR: 0,53 (0,41; 0,68)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Rehospitalización a seis meses solo atención domiciliaria	1	258	**RR: 0,62 (0,51; 0,76)**	⊕⊕⊕⊕ Alta
Rehospitalización (seis meses)	2	369	RR: 0,75 (0,5; 1,13)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Calidad de vida (seis meses)	1	118	MD: -1,50 (-5,15; 2,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Carga para la familia (seis meses)	1	120	**RR: 0,34 (0,2; 0,59)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Satisfacción con los servicios de salud (20 meses)	1	137	**MD: 5,40 (3,91; 6,89)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Fuente: Murphy 2012. Resultados en negrilla son significativos.

Equipos de salud mental comunitaria

En la tabla 96 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad de atención de equipos de salud mental comunitaria frente al cuidado estándar, obtenida del metaanálisis de Malone 2007 (13). En esta revisión fueron evaluados pacientes con enfermedades mentales graves, incluyendo personas con diagnósticos de esquizofrenia, otros trastornos psicóticos, trastornos afectivos y trastornos de personalidad. Los seguimientos fueron realizados entre tres y doce meses.

Los pacientes que se encontraban en esta modalidad presentaban menor riesgo de hospitalización, mejor funcionamiento social y mayor satisfacción con el servicio frente a los pacientes en cuidado estándar (13). El funcionamiento social fue evaluado mediante el número de contactos con la policía, y la satisfacción con los servicios fue evaluada mediante el número de personas que no estaban satisfechas según el cuestionario de servicios.

Los desenlaces presentaban baja o muy baja calidad de la evidencia. Las razones para la calificación radican en que algunos de los estudios fueron abiertos, no tenían claro el enmascaramiento de la asignación. Uno de los estudios hizo la asignación antes de aplicar los criterios de inclusión, lo que implicó pérdidas. Se consideró que la evidencia era indirecta por la gran proporción de sujetos con otras enfermedades mentales con cursos y pronósticos distintos o la medida del desenlace no era directa; uno de los resultados fue poco preciso. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 94. Resumen de la evidencia sobre equipos de salud mental comunitaria frente al cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Hospitalización (3 a 12 meses)	3	587	**RR: 0,81 (0,67; 0,97)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Funcionamiento social (3 a 12 meses)	2	255	**RR: 2,07 (1,08; 3,97)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Satisfacción con los servicios de salud (3 meses)	1	87	**RR: 0,37 (0,18; 0,79)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Fuente: Malone 2007 (13). Resultados en negrilla son significativos.

Hospital día de agudos

El metaanálisis de Marshall y colaboradores (14) evaluado dividió los resultados encontrados por ellos dependiendo del tipo de estudio según el protocolo de aleatorización de esta forma: los estudios tipo 1 excluían antes de la aleatorización a los pacientes que no fueran elegibles para hospital día. En los estudios tipo 2, los estudios aleatorizaban a todos los pacientes que acudieron para hospitalización. En la tabla 97 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad de atención de hospital día de agudos frente al cuidado estándar.

Se evaluaron los desenlaces desde el egreso de la hospitalización hasta los dos años de seguimiento. Para calidad de vida se utilizó la escala de MANSA (valores bajos significan peor calidad), para funcionamiento se utilizó escala de GSDS (valores más altos significan peor estado) y para la carga de los cuidadores se utilizó la subescala de carga de la escala de SBAS (más alto el puntaje, mayor la carga) (14).

El desenlace funcionamiento social a los tres y doce meses (en estudios tipo 1) fue de calidad moderada y resultados concluyentes con disminución de los valores en la escala. Sin embargo, son valores muy pequeños que no tienen relevancia clínica. Para los desenlaces de rehospitalizaciones, calidad de vida, satisfacción con los servicios y los otros de funcionamiento social, los resultados no fueron concluyentes (14).

En general, la calidad de la evidencia fue baja o muy baja porque los estudios tuvieron alto riesgo de sesgo, la evidencia era indirecta porque una gran proporción de sujetos tenían otras enfermedades mentales con pronósticos distintos y los resultados fueron imprecisos. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 95. Resumen de la evidencia sobre hospital día agudos frente al cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Estudios tipo 1				
Rehospitalización hasta dos años después del egreso	5	667	RR: 0,91 (0,72; 1,15)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Funcionamiento social al egreso	1	1.117	DME: -0,30 (-0,42; -0,19)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Funcionamiento social a los tres meses	1	1.117	**DME: -0,14 (-0,25; -0,02)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Funcionamiento social a los doce meses	1	1.117	**DME: -0,15 (-0,27; -0,03)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Calidad de vida al egreso	1	1.117	DM: 0,01 (-0,12; 0,14)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Calidad de vida a los tres meses	1	1.117	DM: 0,11 (-0,02; 0,24)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Calidad de vida a los doce meses	1	1.117	DM: 0,01 (-0,13; 0,15)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Carga para los cuidadores	1	85	DM: 0,27 (-2,58; 3,12)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Carga para los cuidadores al primer mes	1	95	DM: -0,04 (-2,54; 2,46)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Carga para los cuidadores a los dos meses	1	95	DM: 0,65 (-1,33; 2,00)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Carga para los cuidadores a los tres meses	1	160	DM: -0,59 (-1,62; 0,44)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Carga para los cuidadores a los doce meses	1	65	DM: -0,69 (-2,14; 0,76)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Satisfacción con los servicios de salud en la admisión	1	1.117	DM: 0,22 (-0,04; 0,48)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Satisfacción con los servicios de salud al egreso	1	1.117	DM: 0,06 (-0,18; 0,3)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Estudios tipo 2				
Rehospitalización hasta dos años	1	158	RR: 0,93 (0,64; 1,35)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Funcionamiento social en doce meses	1	95	DM: -0,25 (-0,62; 0,12)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Funcionamiento social en dos años	1	95	DM: -0,19 (-0,58; 0,2)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

Fuente Marshall 2011 (14). Resultados en negrilla son significativos.

Hospital día para pacientes que no están en fase aguda

En el reporte de Shek 2009 (18) se evaluó la evidencia del uso de hospital día para pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves similares; se analizaron los estudios de dos modalidades: la de centro día y la de los hospitales de día de transición.

La evidencia no fue concluyente para ninguno de los desenlaces y para ninguna de las comparaciones. En la tabla 98 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad de atención de hospital día de no agudos frente al cuidado estándar.

La evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios concluyó que eran de baja o muy baja calidad tanto para el centro día como para centro transicional. Los estudios tenían alto riesgo de sesgo, se encontró alta heterogeneidad en los resultados o eran imprecisos. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 96. Resumen de la evidencia sobre hospital día de no agudos frente al cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Centro día				
Hospitalización a seis meses	2	110	RR: 0,58 (0,26; 1,33)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Hospitalización a doce meses	2	242	RR: 0,68 (0,38; 1,22)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Hospitalización a más de doce meses	2	242	RR: 0,63 (0,34; 1,19)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Funcionamiento social a tres meses	1	30	DM: -0,03 (-0,3; 0,24)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Transicional				
Funcionamiento social a seis meses	1	37	DM: 0,36 (-0,07; 0,79)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Funcionamiento social a doce meses	1	37	DM: 0,17 (-0,25 ;0,59)	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente: Shek 2009. Resultados en negrilla son significativos.

Manejo intensivo de caso

En el metaanálisis publicado por Dieterich 2010 (12) se reporta la evidencia de esta modalidad de atención en comparación con el cuidado estándar para personas con diagnóstico de enfermedades mentales graves incluyendo la esquizofrenia. En la tabla 99 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad de atención de manejo intensivo de caso frente al cuidado estándar.

El desenlace de funcionamiento social 1 fue medido mediante el número de contactos con la policía; el desenlace de funcionamiento social 2 fue medido con estar empleado al final del estudio. Para el desenlace de calidad de vida se utilizó la escala de MANSA (tiene un puntaje de 1 a 7 siendo 7 lo mejor), y la satisfacción con el servicio fue medida con la escala CSQ (valores más altos significan mayor satisfacción) (12).

En general, la calidad de la evidencia fue baja. El desenlace de satisfacción con el servicio fue de calidad moderada y presentaba resultados concluyentes, mostrando mayor satisfacción de los pacientes que se encontraban en la modalidad de manejo intensivo de caso frente al cuidado estándar (12).

A pesar de la calidad de la evidencia, el desenlace de rehospitalizaciones a mediano plazo presentó resultados concluyentes mostrando un menor número de admisiones al hospital de los pacientes que se encontraban en la modalidad de atención de manejo intensivo de caso frente al cuidado estándar. Adicionalmente, el desenlace de funcionamiento social 2 mostró que los pacientes en la modalidad de atención de manejo intensivo de caso presentaban menor riesgo de estar desempleados frente a aquellos en cuidado estándar (12). El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 97. Resumen de la evidencia sobre manejo intensivo de caso frente a cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Hospitalización a 6 meses	2	244	RR: 0,61 (0,22; 1,69)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Hospitalización a mediano plazo	2	1.303	**RR: 0,85 (0,77; 0,93)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Funcionamiento social 1 en 12 a 36 meses	2	604	RR: 1,08 (0,61; 1,9)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Funcionamiento social 2 en 12 a 36 meses	4	1.136	**RR: 0,89 (0,79; 1)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Calidad de vida en 18 meses	1	90	DM: 0,20 (-0,29; 0,69)	⊕⊕⊖⊖ Baja
Satisfacción con los servicios de salud en 15 a 24 meses	2	423	**DM: 3,23 (2,31; 4,14)**	⊕⊕⊕⊖ Moderada

Fuente: Dieterich 2010 (12). Resultados en negrilla son significativos.

Atención asertiva comunitaria ("Assertive community treatment")

En la tabla 100 se presenta el resumen de la evidencia de la modalidad llamada atención asertiva comunitaria ("Assertive community treatment") frente al cuidado estándar, obtenido del metaanálisis de Marshall y Lockwood (15), el cual fue utilizado por NICE 82 como fuente principal de evidencia para sus recomendaciones. Los sujetos incluidos en los ECA tenían diagnóstico de enfermedades mentales graves, incluyendo en una proporción entre el 35% y el 70% adultos con esquizofrenia. Los seguimientos se hicieron entre seis y 24 meses. Se evaluaron las tasas de rehospitalización, el funcionamiento social con las escalas "Social Adjustment Scale", "Personality and Social Network Adjustment Scale" y "Social Adjustment Scale (adapted version)", la calidad de vida con el dominio de bienestar general de la escala QLS y satisfacción con la escala CSQ.

El riesgo de rehospitalización entre los seis y 24 meses fue menor con la atención asertiva comunitaria que con el cuidado usual; la satisfacción con el servicio fue significativamente mejor con esta modalidad que con el cuidado usual; y la calidad de vida también tuvo un resultado a favor de la intervención (15).

La calidad de la evidencia fue baja o muy baja para todos los desenlaces por los siguientes motivos: un alto riesgo de sesgos por datos no claros sobre el enmascaramiento de la asignación en la mayoría de los estudios y la ausencia de ciego, la inconsistencia de los resultados entre los diferentes estudios, la evidencia indirecta por incluir sujetos con otros trastornos mentales que tienen cursos y pronósticos diferentes y la imprecisión de algunos resultados. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 98. Resumen de la evidencia sobre tratamiento asertivo comunitario frente al cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Número de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Rehospitalización (6 a 24 meses)	6	1.047	**OR: 0,59 (0,45; 0,78)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Funcionamiento social (12 a 18 meses)	3	206	DME: -0,09 (-0,37; 0,18)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Calidad de vida (12 meses)	1	125	**DME: -0,37 (-0,73; -0,02)**	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Satisfacción con el servicio (15 meses)	2	122	**DME: -1,25 (-1,65; -0,86)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente NICE 82 y Marshall 2000. Resultados en negrilla son significativos.

Rehabilitación basada en la comunidad

Para esta modalidad de atención no se encontraron ECA; el único reporte disponible con esta designación es un estudio observacional de una experiencia en la zona rural de la India publicado por Chatterjee y colaboradores en el 2009 (43), pero no cumplía con los criterios de preselección, por lo tanto no fue considerado como evidencia para la *Guía*.

En la búsqueda el hallazgo más aproximado fue el metaanálisis publicado por Reilly y colaboradores (17), que hace referencia a una modalidad de cuidado colaborativo para enfermedades mentales severas y explica que es una intervención basada en la comunidad. Por esta razón el GDG consideró que era la evidencia más apropiada para responder la pregunta relacionada con la modalidad de atención denominada rehabilitación basada en la comunidad. En la tabla 101 se presenta el resumen de la evidencia de esta modalidad frente al cuidado estándar.

Los pacientes en la modalidad de rehabilitación basada en la comunidad tuvieron un menor riesgo de hospitalización frente a los pacientes que recibieron cuidado estándar. En cuanto a la medición de calidad de vida, los pacientes en la modalidad de rehabilitación basada en la comunidad obtuvieron mejores puntajes en el componente de salud mental de la escala de SF-36 a los 36 meses en comparación con los que recibieron cuidado estándar (17). En general, la calidad de la evidencia fue baja porque los resultados provenían de un solo estudio que tenía riesgo de sesgo debido a que hubo reporte selectivo de desenlaces, no hubo enmascaramiento de la asignación y la evidencia es indirecta, debido a que la mayoría los pacientes incluidos tenían diagnóstico de trastorno afectivo bipolar. El perfil completo de evaluación de calidad mediante GRADE se presenta en el anexo 2.

Tabla 99. Resumen de la evidencia sobre rehabilitación basada en la comunidad frente a cuidado estándar

Desenlaces evaluados	Numero de estudios	Participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Rehospitalización (24 meses)	1	306	**RR: 0,75 (0,57; 0,99)**	⊕⊕⊖⊖ Baja
Calidad de vida (36 meses)	1	306	**DM: 3,5 (1,8; 5,2)**	⊕⊕⊖⊖ Baja

Fuente: Reilly 2013 (17). Resultados en negrilla son significativos.

Formulación de las recomendaciones

Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Se revisaron siete metaanálisis (12-18) —uno de ellos fue el usado en la guía NICE 82 (6) —, para la formulación de las recomendaciones de esta pregunta. La calidad de la evidencia para la mayoría de las intervenciones era baja; en particular, una de las principales limitaciones fue que los estudios involucraban sujetos con enfermedades distintas de esquizofrenia cuyos pronósticos y cursos naturales son diferentes y la respuesta a las intervenciones puede ser diferente a la encontrada. La otra gran limitación fue la calidad metodológica de los estudios primarios, los cuales en su gran mayoría no estaban libres de sesgo. No se encontró evidencia para recaídas, desenlace crítico para esta enfermedad. Las modalidades no favorecidas por la evidencia fueron la de hospital día de agudos y la de hospital día de crónicos y transicional. Evaluando el conjunto de hallazgos, el GDG discutió la evidencia y llegó a las siguientes conclusiones:

Aunque la evidencia presenta algunas limitaciones, se consideró que es la mejor disponible para formular las recomendaciones.

En la comparación del tratamiento asertivo comunitario frente al cuidado estándar se decidió incluir la evidencia para la toma de decisiones y formulación de recomendaciones, ya que los resultados fueron concluyentes para el número de rehospitalizaciones, presentando un menor riesgo de nuevas hospitalizaciones para este grupo de pacientes.

Para la modalidad de atención de manejo intensivo de caso se encontraron resultados concluyentes que favorecen a la intervención frente al cuidado estándar para rehospitalizaciones a mediano plazo, funcionamiento social y satisfacción con los servicios.

Adicionalmente los resultados para la modalidad de atención de equipos de resolución de crisis favorecen a esta frente al cuidado estándar en los desenlaces de rehospitalizaciones, funcionamiento social y satisfacción con el servicio.

Durante la discusión se decidió retirar la modalidad de atención hospital día agudos por la falta de información científica relevante y de buena calidad, así como el concepto profesional de los expertos del grupo desarrollador.

Se presentaron argumentos de los profesionales para la conformación del grupo básico de la modalidad de atención y, con el apoyo de la evidencia científica encontrada, se logró acuerdo para conformar el grupo de profesionales de la salud que se presenta en las recomendaciones. Adicionalmente, se hizo un énfasis importante por parte de varios de los expertos y de los pacientes en la necesidad de que este equipo sea un grupo integrado, que trabaje en conjunto para evitar el desplazamiento a otros centros y el cambio en los profesionales encargados de los pacientes adultos con esquizofrenia.

El GDG revisó la evidencia expuesta, el balance entre beneficios y riesgos para cada alternativa y las preferencias de los pacientes y consideró relevante formular recomendaciones sobre las modalidades en las cuales se encontró evidencia científica a pesar que no existan todas ellas en Colombia, ya que esto representa un paso importante para la atención psicosocial adecuada de los pacientes adultos con esquizofrenia.

Adicionalmente, los hallazgos indicaron beneficios para la salud mental y la calidad de vida del adulto con esquizofrenia que fueron discutidos y avalados por los pacientes los cuales también fueron determinantes en el momento de establecer la fuerza de la recomendación.

Consideración de beneficios y riesgos

Para las diferentes modalidades de atención consideradas no se encontraron riesgos para la salud o integridad del paciente. La evidencia muestra en general beneficios para la mayoría de los desenlaces críticos. En consecuencia, en ningún momento los riesgos eventuales sobrepasarían los potenciales beneficios de ofrecer una atención centrada en la comunidad para este grupo de pacientes, cuyas necesidades de servicios de salud van más allá de la atención médica básica.

Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

La ACPEF estuvo representada durante todas las reuniones de formulación de las recomendaciones.

Para estas recomendaciones en especial presentaron argumentos sobre la necesidad de tener un grupo integrado de varios profesionales para el tratamiento de la esquizofrenia. Argumentaban que debido a que los diferentes profesionales no se encuentran en un mismo lugar, deben recorrer grandes distancias para poder cumplir con el seguimiento y la adecuada rehabilitación. Adicionalmente, afirmaron que debido a que esos profesionales no se comunican de forma adecuada, no se hace un adecuado seguimiento a la rehabilitación.

Por lo anterior, se hizo énfasis sobre la necesidad de tener un grupo coordinado e integrado que trabaje con los pacientes adultos con esquizofrenia en su tratamiento y rehabilitación. Esta explicación se consigna explícitamente en las recomendaciones.

Recomendaciones

Recomendación 8.1. Se recomienda que el manejo de los pacientes con esquizofrenia se haga primordialmente mediante modalidades de prestación de servicios de salud que tengan una base comunitaria y que cuenten con un grupo multidisciplinario liderado por el médico psiquiatra, el cual trabaja de manera coordinada e integrada. El grupo debe estar constituido al menos por

- Psiquiatra
- Enfermero profesional
- Psicólogo
- Trabajador social
- Terapeuta ocupacional
- Agente comunitario

y debe establecer objetivos de tratamiento específicos basados en las características de cada paciente.

Recomendación fuerte.

Recomendación 8.2. Las modalidades de atención que se pueden ofrecer para la atención del adulto con diagnóstico de esquizofrenia son:

8.2.1. Atención asertiva comunitaria ("Assertive community treatment").

Recomendación fuerte.

8.2.2. Equipos de resolución en crisis y tratamiento en casa si se tiene red de apoyo familiar adecuada.

Recomendación fuerte.

8.2.3. Manejo intensivo de caso para pacientes que presentan múltiples recaídas.

Recomendación fuerte.

8.2.4. Equipos de salud mental comunitaria.

Recomendación débil.

8.2.5. Hospital día transicional y para crónicos.

Recomendación débil.

Recomendación 8.3. No se recomienda usar la modalidad hospital día en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación fuerte.

Requisitos estructurales

Para que el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia sea atendido en algunas de las modalidades recomendadas, se requiere garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Un sistema de salud que dé soporte administrativo a los servicios de salud mental con base comunitaria descritos.
- Profesionales de la salud y afines (MD generales, MD especialistas en psiquiatría, trabajadores sociales, enfermera jefe, psicólogos o terapeutas ocupacionales, entre otros) entrenados en la prestación de servicios de salud en las modalidades recomendadas.
- Profesionales de la salud y afines que presten servicios domiciliarios para las modalidades que lo requieran, que deben trabajar de manera coordinada e integrada.
- Servicios de salud mental que atiendan el tiempo necesario de acuerdo con las características y requerimientos de cada modalidad de atención.
- Adecuado sistema de referencia y contrarreferencia que dé lugar a rutas de atención y cohesión a las modalidades con otros servicios de salud y atención hospitalaria cuando se requiera.

Vigencia de la recomendación

En el momento se encuentra en curso en Alemania un estudio clínico aleatorizado de Bramesfeld 2013 (44) sobre tratamiento asertivo comunitario, el cual podría aportar hallazgos adicionales a los descritos aquí; por lo tanto, la recomendación requeriría una actualización previa a la establecida para toda la *Guía*.

Recomendaciones de investigación

El GDG considera que se hace necesaria la realización de proyectos de investigación sobre estas modalidades de atención en Colombia y Latinoamérica, ya que la gran mayoría de la información encontrada se deriva de otras regiones del mundo. Es particularmente relevante hacer ensayos clínicos para la modalidad de rehabilitación basada en la comunidad.

Referencias

1. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia. American Psychiatric Pub; 2007. 472 p.
2. Cuyún Carter GB, Milton DR, Ascher-Svanum H, Faries DE. Sustained favorable long-term outcome in the treatment of schizophrenia: a 3-year prospective observational study. BMC Psychiatry. 2011;11:143.
3. Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. Am J Psychiatry. 2001 Feb;158(2):163—75.
4. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010 Jan;36(1):48—70.
5. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/05. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009.
6. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/
7. Marder SR. Monitoring treatment and managing adherence in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2013 Oct;74(10):e21.
8. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Sep;67(6):367—83.
9. Foster A, Gable J, Buckley J. Homelessness in schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2012 Sep;35(3):717—34.
10. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009 May;110(1-3):1—23.
11. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Bousoño M. Quality of life in schizophrenic patients. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9(2):215—26.
12. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007906.

13. Malone D, Newron-Howes G, Simmonds S, Marriot S, Tyrer P. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and disordered personality. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD000270.
14. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD004026.
15. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001089.
16. Murphy S, Irving CB, Adams CE, Driver R. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD001087.
17. Reilly S, Planner C, Gask L, Hann M, Knowles S, Druss B, et al. Collaborative care approaches for people with severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD009531.
18. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD003240.
19. Alwan NA, Johnstone P, Zolese G. Length of hospitalisation for people with severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000384.
20. Bartholomeusz CF, Allott K. Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. Schizophr Res Treat. 2012;2012:815315.
21. Bradford DW, Cunningham NT, Slubicki MN, McDuffie JR, Kilbourne AM, Nagi A, et al. An evidence synthesis of care models to improve general medical outcomes for individuals with serious mental illness: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2013 Aug;74(8):e754—764.
22. Botha UA, Koen L, Joska JA, Hering LM, Oosthuizen PP. Assessing the efficacy of a modified assertive community-based treatment programme in a developing country. BMC Psychiatry. 2010;10:73.
23. Burns T, Catty J, Dash M, Roberts C, Lockwood A, Marshall M. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. BMJ. 2007 Aug 18;335(7615):336.
24. Catty J, Burns T, Comas A. Day centres for severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD001710.
25. Chandler D, Spicer G, Wagner M, Hargreaves W. Cost-effectiveness of a capitated assertive community treatment program. Psychiatr Rehabil J. 1999;22(4):327—36.
26. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1463—81.
27. Chilvers R, Macdonald GM, Hayes AA. Supported housing for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD000453.

28. Clarke GN, Herinckx HA, Kinney RF, Paulson RI, Cutler DL, Lewis K, et al. Psychiatric hospitalizations, arrests, emergency room visits, and homelessness of clients with serious and persistent mental illness: findings from a randomized trial of two ACT programs vs. usual care. Ment Health Serv Res. 2000 Sep;2(3):155—64.
29. Dekker J, Wijdenes W, Koning YA, Gardien R, Hermandes-Willenborg L, Nusselder H. Assertive community treatment in Amsterdam. Community Ment Health J. 2002 Oct;38(5):425—34.
30. Fekete DM, Bond GR, McDonel EC, Salyers M, Chen A, Miller L. Rural assertive community treatment: A field experiment. Psychiatr Rehabil J. 1998;21(4):371—9.
31. Ito J, Oshima I, Nishio M, Sono T, Suzuki Y, Horiuchi K, et al. The effect of Assertive Community Treatment in Japan. Acta Psychiatr Scand. 2011 May;123(5):398—401.
32. Liem SK, Lee CC. Effectiveness of assertive community treatment in Hong Kong among patients with frequent hospital admissions. Psychiatr Serv Wash DC. 2013 Nov 1;64(11):1170—2.
33. Macleod SH, Elliott L, Brown R. What support can community mental health nurses deliver to carers of people diagnosed with schizophrenia? Findings from a review of the literature. Int J Nurs Stud. 2011 Jan;48(1):100—20.
34. Macpherson R, Edwards TR, Chilvers R, David C, Elliott HJ. Twenty-four hour care for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004409.
35. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Kluiter H, et al. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehabilitation; (3) day hospital versus outpatient care. Health Technol Assess Winch Engl. 2001;5(21):1—75.
36. Martin G, Costello H, Leese M, Slade M, Bouras N, Higgins S, et al. An exploratory study of assertive community treatment for people with intellectual disability and psychiatric disorders: conceptual, clinical, and service issues. J Intellect Disabil Res JIDR. 2005 Jul;49(Pt 7):516—24.
37. O'Brien S, McFarland J, Kealy B, Pullela A, Saunders J, Cullen W, et al. A randomized-controlled trial of intensive case management emphasizing the recovery model among patients with severe and enduring mental illness. Ir J Med Sci. 2012 Jan 5;181(3):301—8.
38. PRATT SI, VAN CITTERS AD, MUESER KT, BARTELS SJ. Psychosocial Rehabilitation in Older Adults with Serious Mental Illness: A Review of the Research Literature and Recommendations for Development of Rehabilitative Approaches. Am J Psychiatr Rehabil. 2008;11(1):7—40.
39. Shean GD. Evidence-based psychosocial practices and recovery from schizophrenia. Psychiatry. 2009;72(4):307—20.
40. Stip E, Rialle V. Environmental cognitive remediation in schizophrenia: ethical implications of "smart home" technology. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2005 Apr;50(5):281—91.
41. Sytema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L, Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. Acta Psychiatr Scand. 2007 Aug;116(2):105—12.

42. Wiley-Exley E. Evaluations of community mental health care in low- and middle-income countries: a 10-year review of the literature. Soc Sci Med 1982. 2007 Mar;64(6):1231—41.
43. Chatterjee S, Pillai A, Jain S, Cohen A, Patel V. Outcomes of people with psychotic disorders in a community-based rehabilitation programme in rural India. Br J Psychiatry. 2009 Oct 31;195(5):433—9.
44. Bramesfeld A, Moock J, Kopke K, Büchtemann D, Kästner D, Radisch J, et al. Effectiveness and efficiency of assertive outreach for Schizophrenia in Germany: study protocol on a pragmatic quasi-experimental controlled trial. BMC Psychiatry. 2013;13:56.

Apéndice 8.1

Descripción de las modalidades de atención evaluadas para la recomendación

Modalidad de atención en salud hace referencia a la forma como se ofrecen servicios de salud independientemente de la complejidad, tamaño y especialidad (1). Las modalidades de atención en salud mental basadas en la comunidad involucran la prestación de servicios por grupos de profesionales cuyo nicho es la comunidad. Estas modalidades o modelos surgen como consecuencia de la desinstitucionalización de los pacientes con enfermedad mental (2).

En general, los principales objetivos de estas modalidades de intervención son (2):

- Disminuir los síntomas del paciente.
- Prevenir o reducir la readmisión hospitalaria por medio de un tratamiento más intensivo en casa, y basado en comunidad.
- Mejorar el compromiso de los pacientes con los servicios de salud.
- Mejorar desenlaces sociales y ocupacionales.

A continuación se describen las principales características de las modalidades de atención en salud mental para adultos con esquizofrenia (y otras enfermedades mentales graves) consideradas entre las alternativas de la pregunta 8.1 del protocolo de recomendación.

1. Equipos de resolución de crisis y tratamiento en casa

Los modelos de intervención en crisis hacen referencia a la atención de las crisis psiquiátricas idealmente en el contexto comunitario haciendo lo posible para evitar la hospitalización o acortarla (3). Una crisis en el ámbito de la salud mental hace referencia a una situación en la que una persona sufre un estrés que lo sobrepasa y en el cual sus mecanismos de adaptación son insuficientes para enfrentarse a un hecho grave de su vida (4). En personas con enfermedades mentales graves estos mecanismos de adaptación son más frágiles, y ante exposiciones estresantes sucesivas estos mecanismos fracasan y desarrollan exacerbaciones de los síntomas de su enfermedad mental (3).

La prestación del servicio se hace con equipos multidisciplinarios de personal capacitado que puede estar disponible 24 horas. Esta modalidad promueve la detección temprana de las exacerbaciones y la oferta de un tratamiento rápido e intensivo en el entorno comunitario, el cual es limitado en el tiempo. El tratamiento generalmente incluye manejo psicofarmacológico, consejería, terapia o ayuda para el mantenimiento de hábitos y el apoyo a los familiares cercanos. Una vez se ha estabilizado el paciente,

este es conducido a otras modalidades de atención más apropiadas para el manejo de mantenimiento (4). El objetivo de esta modalidad es evitar, en lo posible, la hospitalización, el empeoramiento de los síntomas y el estrés de familiares u otras personas involucradas en la situación (5).

La modalidad de equipos de resolución de crisis se puede ofrecer de dos formas: una con equipos de atención móviles o domiciliarios y otra en centros específicos, como son unidades de crisis en centros hospitalarios, en centros diurnos y en centros residenciales (4). Para efectos de la evidencia para la *Guía* se consideraron los equipos de atención domiciliaria y los centros residenciales.

2. Equipos de salud mental comunitaria

También son conocidos como servicios de salud mental comunitaria. Su principal característica es la atención en salud mental a la comunidad por parte de equipos multidisciplinarios compuestos por enfermeros, trabajadores sociales, psicólogos y psiquiatras; están ubicados en los centros de salud mental comunitarios. El tamaño de los equipos puede oscilar entre diez y doce personas hasta 20, dependiendo de si se incluyen programas de intervención precoz, de intervención en crisis, atención domiciliaria, etc. (2, 6).

De acuerdo con la definición del profesor Graham Thornicroft, el equipo multidisciplinario de personal de salud mental tiene la responsabilidad de proveer una evaluación especializada y ofrecer la atención y el tratamiento a una población definida (puede ser por un área geográfica o un registro de atención primaria). El equipo debe proporcionar una gama completa de servicios en salud mental desde atención primaria hasta atención especializada (7).

Estos equipos presentan amplias diferencias en función de la organización sanitaria del contexto en el que actúan, aunque son consistentes a nivel internacional en cuanto a su función y objetivos. Se diferencian del tratamiento asertivo comunitario en que no necesariamente están enfocados en pacientes con dificultades graves, y algunos clasifican el tratamiento asertivo comunitario como una forma de equipo de salud mental comunitaria (7).

3. Hospital día de agudos

Se plantea como alternativa a la hospitalización; se trata de una modalidad de manejo en el día para pacientes con descompensación aguda (2, 8) que se emplea para evitar el manejo intrahospitalario, brindándole al paciente intervenciones que le permitan ir a su comunidad diariamente. El propósito es que este tipo de manejo disminuya el estigma asociado a la hospitalización y el tiempo necesario de hospitalización.

Debe diferenciarse de otras alternativas de hospitalización parcial que se ofrecen como opciones para el manejo ambulatorio de personas con enfermedad mental (8).

4. Hospital día de pacientes que no están en fase aguda (para el mantenimiento)

Esta modalidad de atención ambulatoria denominada también hospital día psiquiátrico o de hospitalización parcial se caracteriza por proveer servicios médicos de diagnóstico, tratamiento psiquiátrico, intervenciones psicosociales y ocupacionales diseñados para personas con trastornos mentales graves que requieren un cuidado coordinado, intensivo, integrado y multidisciplinario en un entorno clínico (9). Está dirigida a personas con trastornos mentales duraderos y que en ocasiones no responden al manejo ambulatorio convencional (2).

De acuerdo con las definiciones de las intervenciones, la modalidad puede ofrecerse de dos formas: una son los centros de atención de día que ofrecen un apoyo estructurado que incluye psicoterapia individual o grupal, seguimiento de la medicación, terapia ocupacional, actividades recreativas y consejería sin limitación de tiempo. La otra es el hospital día de transición que atiende durante un tiempo limitado a aquellos pacientes que acaban de tener un alta hospitalaria y se enfocan en el manejo del caso por personal de salud que trató durante la hospitalización (10,11).

5. Manejo intensivo de caso

Consiste en asignar a cada paciente un profesional que actúe como “administrador del caso” que debe mantener contacto con él y coordinar su atención en todos los servicios que requiera. Es una estrategia diseñada para las necesidades de pacientes con alto uso de servicios de urgencias, pero con poco contacto con el sistema de salud. Se emplea para asegurar el contacto de los pacientes con el sistema y mejorar la comunicación entre diferentes niveles de atención (2). Se enfatiza en la necesidad de una pequeña carga de casos para el administrador pero con un gran contacto con el paciente (12).

De acuerdo con la revisión de Dieterich (13), la modalidad implica proporcionar un servicio de salud mental a largo plazo con un método sistemático, confiable, flexible y coordinado, dirigido a responder a la combinación de las necesidades de salud y de atención social de las personas con enfermedades mentales graves. Incluye una gama completa de servicios de tratamiento, rehabilitación y apoyo (14). Tiene como objetivo ayudar a las personas a adquirir los recursos materiales de subsistencia básica (alimentos, vivienda, vestido y atención médica), mejorar el funcionamiento psicosocial, proporcionar apoyo para que el paciente participe en la vida comunitaria y estimular la autonomía del sujeto (15).

6. Atención asertiva comunitaria (tratamiento comunitario asertivo)

Es una forma de atención comunitaria en salud mental dirigida a pacientes que tienen graves dificultades en su funcionamiento social, laboral, residencial y de salud física. Se considera un "servicio no residencial monitoreado médicamente". Las características que lo definen son: 1) Un claro enfoque en los pacientes que necesitan más ayuda. 2) Promover la independencia, rehabilitación y recuperación de los pacientes, con el fin de evitar que tengan hospitalizaciones innecesarias o que lleguen a la indigencia. 3) Énfasis en un contacto frecuente con el paciente mediante visitas domiciliarias y otras intervenciones fuera de las instituciones para que las habilidades aprendidas se puedan llevar fácilmente a la situación real de los pacientes. 4) Una aproximación en equipo en la cual todos los profesionales trabajan con todos los pacientes bajo la supervisión de un profesional de la salud mental calificado que es el líder. 5) Evaluación y procesos interdisciplinarios que involucran generalmente psiquiatras, enfermeros, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales y especialistas en farmacodependencia y en rehabilitación vocacional. 6) Esfuerzos para evitar situaciones de crisis, pero si estas se presentan hacer intervenciones en cualquier momento del día o de la noche para evitar hospitalizaciones. 7) Es un trabajo con los pacientes que debe ser continuado sin límite de tiempo (24 horas, siete días a la semana) (2,16).

7. Rehabilitación basada en la comunidad

La rehabilitación basada en la comunidad (RBC) está definida como "Una estrategia de desarrollo comunitario para la rehabilitación, la igualdad de oportunidades y la integración social de todas las personas con discapacidad. La RBC se aplica gracias al esfuerzo conjunto de las propias personas con discapacidad, de sus familias, organizaciones y comunidades, y de los pertinentes servicios gubernamentales y no gubernamentales en salud, educación, trabajo, social y otros" (17).

La RBC fue diseñada ante las dificultades para implementar los modelos biomédicos de rehabilitación en los países en vías de desarrollo. Bajo un modelo biomédico, la rehabilitación tenía que hacerse en instituciones porque eran los únicos lugares donde podrían estar disponibles los múltiples profesionales que se necesitaban y se requerían equipos costosos que debían ser tenidos en un sitio donde los pudieran manejar personas competentes.

Estos modelos han tenido problemas para ser implementados en países en vías de desarrollo por la falta de profesionales, por los costos de la expansión de los programas de rehabilitación para que cubrieran a toda la población que lo necesitaba y por la falta de compromiso de los Gobiernos de muchos países para proveer servicios de salud pública a toda la población. En la RBC debe haber compromiso de la familia y la comunidad mediante la diseminación masiva de conocimientos y habilidades esenciales para la rehabilitación de los discapacitados. Sin embargo, debido a que es

imposible llenar todas las necesidades de las personas discapacitadas con un servicio que dependa exclusivamente de la comunidad, se requiere un buen sistema de referencia para aquellas situaciones que requieran atención profesional. Además, se necesita compromiso del Gobierno, que debe establecer una red de servicios públicos para planear, administrar y supervisar técnicamente los programas; ayudar en el entrenamiento y diseminación de las tecnologías que se necesiten (18).

Referencias Apéndice 8.1

1. Marracino, Camilo. Modalidades, modelos y sistemas de la atencion medica. [Internet]. [cited 2014 Jul 3]. Available from: http://saludcolectiva-unr.com.ar/docs/SC-140.pdf.
2. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Available from: http://www.nice.org.uk/.
3. Weisman GK. Crisis Intervention. In: Bellack AS, editor. A Clinical Guide for the Treatment of Schizophrenia [Internet]. Springer US; 1989 [cited 2014 Mar 7]. p. 101—34. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-8979-9_5.
4. Murphy S, Irving CB, Adams CE, Driver R. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD001087
5. Thomas CS, Weisman GK. Emergency planning: The practical and theoretical backdrop to an emergency treatment unit. Int J Soc Psychiatry 197016283—7.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/05. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009.
7. Malone D, Newron-Howes G, Simmonds S, Marriot S, Tyrer P. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and disordered personality. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD000270.
8. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD004026.
9. Casarino JP, Wilner M, Maxey JT. American Association for Partial Hospitalization (AAPH) standards and guidelines for partial hospitalization. Int J Partial Hosp. 1982 Jan;1(1):5—21.
10. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD003240.

11. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Kluiter H, et al. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehabilitation; (3) day hospital versus outpatient care. Health Technol Assess Winch Engl. 2001;5(21):1—75.
12. Marshall M. What have we learnt from 40 years of research on Intensive Case Management? Epidemiol Psichiatr Soc. 2008 Jun;17(2):106—9.
13. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007906.
14. Scott JE, Dixon LB. Assertive community treatment and case management for schizophrenia. Schizophr Bull. 1995;21(4):657—68.
15. Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. Arch Gen Psychiatry. 1980 Apr;37(4):392—7.
16. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente., Fòrum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.
17. Ministerio de Salud y la Protección Social. República de Colombia. DisCAPACIDAD - Rehabilitación Basada en Comunidad (RBC) [Internet]. Available from: http://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/DisCAPACIDAD_RBC.aspx
18. WHO | Community-based rehabilitation guidelines [Internet]. WHO. [Cited 2014 Mar 10]. Available from: http://www.who.int/disabilities/cbr/guidelines/en/.

9. Seguimiento clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia

9.1. Formulación del problema

9.1.1. Preguntas clínicas

Pregunta 9.1. ¿Cuáles son las recomendaciones de seguimiento clínico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento?

Pregunta 9.1.1. ¿Cada cuánto se debe hacer control clínico del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentra en tratamiento?

Pregunta 9.1.2. ¿Cuándo se debe remitir al paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento a un nivel superior de complejidad o nivel de atención a un especialista?

Pregunta 9.1.3. ¿Cuándo se debe hospitalizar a un paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia?

9.1.2. Fundamentación

El modelo de entendimiento contemporáneo de la esquizofrenia propone la inclusión en la enfermedad de múltiples dimensiones psicopatológicas que circunscriben síntomas negativos, positivos y cognitivos (1,2). Por la característica de cronicidad implícita en este trastorno, los elementos relacionados con la terapéutica de mantenimiento son un punto crítico en el desarrollo de un plan de seguimiento (2).

Con el advenimiento del tratamiento antipsicótico convencional en la mitad del siglo XX y la introducción posterior de los AP atípicos se determinó que una gran cantidad de pacientes recaían en relación con el retiro de los fármacos y se estableció que el abordaje psicofarmacológico influía en el sostenimiento de la estabilidad clínica en el tiempo (3,4). En virtud a lo anterior, se considera que la prevención de las recaídas psicóticas, el restablecimiento de la funcionalidad y una mayor calidad de vida son las metas principales en el marco del seguimiento clínico de los pacientes con esquizofrenia (5).

Es importante anotar que la mayoría de los estudios existentes tienen en cuenta el tratamiento de los pacientes en fases agudas e intervenciones dentro del contexto de las urgencias psiquiátricas, siendo conocidas las dificultades para la realización de estudios a largo plazo en donde las tasas de abandono y los altos costos configuran una limitante mayor (6). Esta terapéutica supone la integración de aspectos médicos, psicológicos y sociales cuya intervención parte de una perspectiva multidisciplinaria y de un componente en donde la comorbilidad médica del paciente no se desestima dados los probables aspectos concurrentes, como obesidad, diabetes, y enfermedades cardiopulmonares, entre otras (7).

La importancia adicional de la valoración regular del perfil de efectos adversos de los medicamentos lleva a la necesidad de establecer un plan para minimizar su impacto, pues este aspecto constituye un factor de abandono terapéutico (8). Dentro del abordaje farmacológico, los estudios recientes han demostrado que el hecho de combinar el tratamiento psicosocial puede mejorar los desenlaces en algunos dominios sobre la base de un plan terapéutico realista (9).

Diversas condiciones deben considerarse en el seguimiento clínico a largo plazo, íntimamente relacionadas en un esquema de múltiples episodios; entre dichas condiciones se encuentran frecuentemente la no adherencia al tratamiento farmacológico, el abuso de sustancias psicoactivas, los estresores vitales y la enfermedad resistente, definida como la no demostración de una mejoría significativa de los síntomas a pesar del tratamiento con dos AP de al menos dos clases farmacológicas diferentes, siendo una de ellos un antipsicótico atípico a las dosis recomendadas por un período de al menos ocho semanas por medicamento (10).

Por lo anterior, el establecimiento de un plan terapéutico a largo plazo en el paciente se enmarca en una compleja línea de interacción de varios factores en donde el individuo debe en lo posible participar en la toma de decisiones con planteamientos conjuntos en la relación con el paciente.

9.1.3. Protocolo para la formulación de la recomendación

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias de seguimiento clínico del adulto con diagnóstico de esquizofrenia.
Aspecto clínico	Se aplica para todos los aspectos de la *Guía.*
Usuarios	MD psiquiatras, MD general o familiar en el marco de servicios de salud en el país.
Escenario	Hospitalario y ambulatorio.
Población blanco	Adultos con diagnóstico de esquizofrenia.
Alternativas identificadas	NA
Desenlaces críticos	NA
Desarrollo de la formulación de la recomendación	
Decisión sobre la incorporación de evidencia de GPC Para este tema fundamental para el ejercicio clínico no se encontró evidencia en la guía de base. El tipo de preguntas que hacen parte de la atención en salud está enmarcado en sistemas de salud locales y no hay diseños que evalúen la pertinencia de una u otra forma de hacer este seguimiento; por tal razón se decidió elaborar un consenso por el grupo desarrollador a partir de una propuesta que tuviera los lineamientos de base y se formularan recomendaciones y puntos de buena práctica clínica que den una orientación tanto a usuarios de la *Guía* como a la población objeto.	

9.2. Formulación de las recomendaciones

9.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

Para la formulación de recomendaciones, se tomó como base el esquema de seguimiento planteado por la GPC para la detección temprana y diagnóstico del episodio y trastorno depresivo recurrente en adultos (11,12). A partir de este modelo, el grupo de expertos realizó los ajustes necesarios para el paciente adulto con esquizofrenia teniendo en consideración la práctica profesional de cada uno de ellos y adicionalmente se analizó la secuencia de exámenes paraclínicos propuestos en las recomendaciones de la pregunta uno de esta *Guía*, para así lograr un seguimiento acorde con los tiempos propuestos.

Posteriormente se presenta esta propuesta en la reunión de discusión de recomendaciones al grupo desarrollador ampliado. Se discutieron los puntos críticos de las recomendaciones con énfasis en el control por el psiquiatra, los tiempos de los paraclínicos y la necesidad de diversos controles dependiendo el tipo de tratamiento psicoterapéutico que se encuentre recibiendo el paciente. En esta

etapa se hizo se hizo énfasis en las posibilidades que tiene el profesional de la salud para disponer de un número mayor o menor de controles con el paciente según el tipo de psicoterapia que esté recibiendo, su adherencia y la adecuada respuesta, ya que no todos los tratamiento pueden tener controles programados con mucho tiempo de antelación.

Para los controles con el psiquiatra se discutió ampliamente la necesidad de que en estos se realice un seguimiento adecuado del tratamiento con AP. En este punto se expusieron los argumentos de los tiempos de seguimiento, en donde se enfatizó que debe haber una periodicidad de los controles, que no deben ser muy cortos ya que algunos de los pacientes vienen de fuera de las ciudades en donde se encuentren los MD psiquiatras, lo que les representaría gastos adicionales.

Durante la reunión de formulación de recomendaciones se escucharon diferentes propuestas sobre los criterios de hospitalización que utiliza cada uno de los especialistas presentes; de esta discusión se consolidaron los lineamientos para conocer cuándo se debe hospitalizar al paciente adulto con esquizofrenia. Adicional al protocolo inicial de la GPC para la detección temprana y diagnóstico del episodio y trastorno depresivo recurrente en adultos [12], estos se presentan en las recomendaciones.

9.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

La estrategia de seguimiento de pacientes con el diagnóstico tendrá como principio la disminución de recaídas y la adecuada prestación de servicios para estos. Si se tienen en cuenta la cronicidad de esta patología y las implicaciones de un tratamiento insuficiente, con el seguimiento periódico se promueve el bienestar del paciente con un tratamiento completo que permita la remisión de síntomas y recuperación funcional, monitorizando los riesgos asociados a la enfermedad, como son el reconocimiento oportuno de las recaídas, evaluación del riesgo de suicidio, de agresión y de los efectos adversos a los medicamentos. Ello lleva a considerar un gran beneficio con escasos riesgos. El número de visitas programadas, se presume, hace mucho mayores los beneficios que los riesgos.

9.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los representantes de la ACPEF asistieron a la reunión del grupo desarrollador en donde se formularon las recomendaciones específicas de estas preguntas. Los representantes participaron en la discusión, así como en las votaciones que se realizaron. Hicieron énfasis especial en la necesidad de programar controles con el psiquiatra de forma continua durante el año para evitar que los pacientes no asistan al seguimiento. Inicialmente propusieron un control más continuo con el psiquiatra, pero el grupo de expertos expuso sus argumentos para un período un poco más largo de seguimiento. Posterior a la discusión se llegó al consenso que se presenta en estas recomendaciones.

9.2.4. Recomendaciones

Punto de buena práctica 9.1. Tanto en la evaluación inicial como en las de seguimiento clínico del adulto con esquizofrenia, el médico debe evaluar los siguientes aspectos clínicos adicionales:

- Hábitos tóxicos
- Factores y comportamientos sexuales de riesgo
- IMC (peso y talla)
- Presión arterial y frecuencia cardiaca
- Revisión del tratamiento (efectos adversos, problemas adicionales)

Punto de buena práctica clínica.

Punto de buena práctica 9.2. Si el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia se encuentra hospitalizado, se debe realizar un control diario por psiquiatría.

Punto de buena práctica clínica.

Recomendación 9.1. Para el control por psiquiatría del adulto con diagnóstico de esquizofrenia: si se encuentra en fase aguda y es atendido de forma ambulatoria, se recomienda hacer un control semanal por seis semanas y luego cada quince días hasta completar dos meses. Posteriormente, el seguimiento puede ser cada mes hasta completar seis meses (24 semanas).

Recomendación fuerte.

Recomendación 9.2. Se recomienda que luego de seis meses de la fase aguda los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que están estables sean vistos por un psiquiatra por lo menos cada tres meses.

Recomendación fuerte.

Punto de buena práctica 9.3. Para las diversas intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales se determinará la frecuencia de seguimiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con el criterio clínico.

Punto de buena práctica clínica.

Punto de buena práctica 9.4. Las indicaciones de remisión a especialista en psiquiatría cuando el adulto con diagnóstico de esquizofrenia está en la fase mantenimiento y es manejado por un médico general son las siguientes: identificación de riesgo suicida —un intento de suicidio reciente—, consumo activo de sustancias o reactivación de los síntomas psicóticos.

Punto de buena práctica clínica.

Punto de buena práctica 9.5. Las indicaciones de hospitalización del adulto con diagnóstico de esquizofrenia son:

- Intento de suicidio de cualquier tipo
- Ideación suicida estructurada que constituya un plan
- Conductas que generen riesgo para otros
- Compromiso del estado general (inanición, deshidratación, desnutrición)
- Conductas de riesgo o de daño autoinfligido en presencia de ideación suicida
- Consumo concomitante de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente
- Reactivación de síntomas psicóticos si además cumple con alguno de los anteriores
- Presencia de condiciones (estresores psicosociales) que a juicio del médico psiquiatra dificulten el manejo ambulatorio (por ejemplo: paciente sin red de apoyo, o víctima de violencia intrafamiliar, abuso, negligencia u otros).

Punto de buena práctica clínica.

9.2.5. *Requisitos estructurales*

Para que el paciente adulto con esquizofrenia reciba una intervención adecuada se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

9 Personal entrenado en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de pacientes.

10 Unidades de salud mental, centros de consulta externa especializada y medicina general.

11 Red de referencia y contrarreferencia que les permita a los pacientes acceder oportunamente al servicio médico.

9.2.6. *Recomendaciones de investigación*

Es necesario investigar acerca de la posibilidad de estudiar la equivalencia del control presencial *vs.* el control por telepsiquiatría para pacientes que vivan en zonas apartadas.

Referencias

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):3—10.
2. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. Epidemiol Psychiatr Sci. 2011 Dec;20(4):317—27.
3. Gründer G, Hippius H, Carlsson A. The "atypicality" of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov. 2009 Mar;8(3):197—202.
4. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. World J Psychiatry. 2012 Oct 22;2(5):74—82.
5. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. Ann Gen Psychiatry. 2013;12(1):32.
6. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(2):155—72.
7. Bartoli F, Carrà G, Crocamo C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. Am J Psychiatry. 2013 Aug 1;170(8):927—8.
8. Gutiérrez-Casares JR, Cañas F, Rodríguez-Morales A, Hidalgo-Borrajo R, Alonso-Escolano D. Adherence to treatment and therapeutic strategies in schizophrenic patients: the ADHERE study. CNS Spectr. 2010 May;15(5):327—37.
9. Guo X, Zhai J, Liu Z, Fang M, Wang B, Wang C, et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: A randomized, 1-year study. Arch Gen Psychiatry. 2010 Sep;67(9):895—904.
10. Van Sant SP, Buckley PF. Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia. Expert Opin Pharmacother. 2011 Feb;12(3):411—34.
11. Ministerio de la Salud y Protección Social de la República de Colombia, COLCIENCIAS, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente-2013. Guía N° 22 [Internet]. Bogotá. Colombia; 2013. 630 p. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/guia-de-trastorno-depresivo-en-adultos.aspx
12. Bohórquez Peñaranda AP, García Valencia J, Rodríguez Guarín M, Arenas Borrero ÁE, Castro Díaz SM, de la Hoz Bradford AM, et al. Guía de atención integral para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente Parte II: Aspectos generales del tratamiento, manejo de la fase aguda, continuación y mantenimiento del paciente con diagnóstico de depresión. Rev Colomb Psiquiatr. 2012 Oct;41(4):740—73.

Anexos

Anexo 1. Descripción del proceso de búsqueda y evaluación de guías

1. Tamizaje y reducción del número de guías obtenidas

Para la identificación de guías de práctica clínica basadas en evidencia (GPC) se hicieron búsquedas sistemáticas en bases de datos internacionales de organismos desarrolladores o compiladores de guías de práctica clínica, y en bases de datos que recogieran literatura científica sobre temas relacionados con esquizofrenia (tabla 1). Para la búsqueda de guías locales se solicitó a psiquiatras expertos en el manejo de esta patología en varias regiones del país, que informaran sobre la existencia de guías de práctica clínica basadas en evidencia desarrolladas en su región.

Tabla 1. Bases de datos empleadas para búsqueda de GPC

Fuente	Vínculo web
GIN International Guideline Library	http://www.g-i-n.net/
NGC, National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
CISMeF, Catalogage et l'Indexation des Sites Médicaux	www.chu-rouen.fr/cismef/
CMA Infobase, Canadian Medical Association	www.cma.ca
Guía Salud	www.guiasalud.es/home.asp
AEZQ, German Agency for Quality in Medicine	www.aezq.de
NHMRC, National Health and Medical Research Council	http://nhmrc.gov.au
NZGG, New Zeland Guidelines Group	www.nzgg.org.nz/index.cfm
NICE, National Institute for Clinical Excellence	www.nice.org.uk
SIGN, Scottish Intercollegiate Network	www.sign.ac.uk
ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement	www.icsi.org
AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality	www.ahrq.gov
CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	www.cenetec.salud.gob.mx
Medline, plataforma pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
EMBASE-Experta Medica data Base:	www.embase.com
LILACS-Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud:	http://bases.bireme.br
CINAHL-Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature:	www.cinahl.com
Cochrane library plus	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
CRD-Centre for Reviews and Dissemination Database	www.york.ac.uk/inst/crd
HTA-Health Technology Assessment database	www.york.ac.uk
AMED-Allied and Complementary Medicine Database	www.ovid.com/site/products/ovidguide/ameddb.htm
MEDCARIB-Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud	www.bireme.br
PAHO-Catálogo de la Biblioteca Sede de la OPS	http://publications.paho.org

Fuente	Vínculo web
WHOLIS-Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	www.who.int
TripDatabase	www.tripdatabase.com
Kaiser Permanente	https://healthy.kaiserpermanente.org/html/kaiser/index.shtml

Se realizaron búsquedas en todas las bases de datos mencionadas utilizando los siguientes términos: 1) "schizophrenia", para las bases de datos en inglés; y 2) "esquizofrenia", para las bases de datos en español. Para otros idiomas, se usaron términos equivalentes (francés y alemán). La búsqueda se filtró para incluir únicamente guías de práctica clínica.

En el consolidado general de la búsqueda inicial de todas las fuentes se obtuvieron 1.857 referencias que fueron tamizadas por el título y fecha de publicación posterior al año 2003. Después de este proceso de selección se excluyeron los resultados duplicados obteniendo 26 guías que fueron descargadas en texto completo y pasaron a una segunda revisión por expertos empleando la herramienta 7 la cual permitió seleccionar las guías a evaluar, cuyos criterios son:

1. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
2. Guías desarrolladas mediante un proceso y por un grupo experto.
3. Guías que establezcan recomendaciones.
4. Guías cuyo alcance y cuyo objetivo se relacionen con el alcance y objetivo de la GPC de esquizofrenia.
5. Se excluyeron guías con más de 6 años de publicación y guías publicadas en idiomas diferentes a español, inglés o francés por no contar en el grupo desarrollador de la guía con personas que manejaran idiomas diferentes a los mencionados. Los resultados de la preselección de GPC se presentan en la tabla 2.

De las 26 guías preseleccionadas, se excluyeron 18 por no cumplir con los criterios mencionados anteriormente y una porque su estrategia de búsqueda no era replicable y por lo tanto no era útil para el GDG. Las siete GPC seleccionadas, fueron evaluadas por dos expertos, de manera independiente, utilizando el instrumento AGREE II. Las características de las guías seleccionadas para evaluación mediante AGREE II se presentan en la tabla 3

Tabla 2. Preselección de guías de práctica clínica

Título de la guía	Guía basada en la evidencia	Proceso de desarrollo y grupo experto	Establece recomendaciones	Año de Publicación >2008	Alcances y Objetivos Relacionados con la guía
NICE. Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Updated edition. 82. March 2009	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
NICE clinical guideline 155. Psychosis and schizophrenia in children and young people. Recognition and management. Issued: January 2013. guidance.nice.org.uk/cg155	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Diagnóstico y tratamiento de la Esquizofrenia en el primer y segundo nivel de atención. CENETEC México 2009	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. 2011	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Ministerio de Salud. Guía Clínica Primer Episodio Esquizofrenia. 1st Ed. Santiago: MINSAL, 2005	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Guía Clínica Para el Tratamiento de Personas desde el Primer Episodio de Esquizofrenia. Santiago: MINSAL, 2009. Ministerio de Salud de Chile	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Título de la guía	Guía basada en la evidencia	Proceso de desarrollo y grupo experto	Establece recomendaciones	Año de Publicación >2008	Alcances y Objetivos Relacionados con la guía
Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la psicosis en el primer y segundo nivel de atención. Perú 2009	Sí	Sí	No	Sí	No
Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Esquizofrenia en Centros de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud. Subdirección de Salud Mental y Asistencia Psiquiátrica. Servicio de Programas Asistenciales 2009	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. Fòrum de Salut Mental. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña (AATRM). 2009	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. Br J Psychiatry. 2011 Aug;199(2):99-105. doi: 10.1192/bjp.bp.110.084665.	No	Sí	Sí	Sí	No
International consensus study of antipsychotic dosing. American Journal of Psychiatry (2010) 167:6 (686-693).	No	Si	Sí	Sí	No
Management of schizophrenia in adults -HTA unit. Malaysia 2009	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131).	Sí	Si	Sí	Sí	Sí

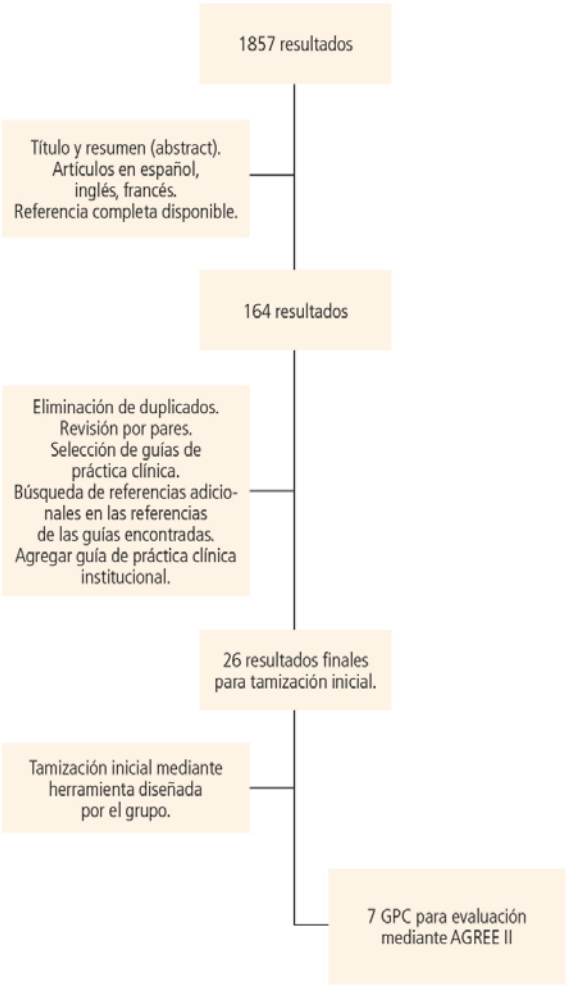
Título de la guía	Guía basada en la evidencia	Proceso de desarrollo y grupo experto	Establece recomendaciones	Año de Publicación >2008	Alcances y Objetivos Relacionados con la guía
Ministry of Health clinical practice guidelines: schizophrenia 2011	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Occupational therapists'use of occupation-focused practice in secure hospitals. Practice guideline. College of Occupational Therapists 2012	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia. CADTH. Volume 1, Issue 1C. December 2011	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Schizophrenia in adults 1: NICE guidance on detection, assessment and initial management. Nurs Times. 2009 May 26-Jun 1;105(20):28-9	No	No	No	Sí	No
The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009	Sí (búsqueda no replicable)	Sí	Sí	Sí	Sí
Early intervention in schizophrenia. The Italian national guidelines system (SNLG) 2009	Sí	Sí	Sí	No	No
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1. the WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia 2012	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospital Universitario San Ignacio. Guía de Práctica Clínica Esquizofrenia. 2009	Sí	No	No	Sí	Sí
Swedish clinical guidelines — Prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders.2010	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Título de la guía	Guía basada en la evidencia	Proceso de desarrollo y grupo experto	Establece recomendaciones	Año de Publicación >2008	Alcances y Objetivos Relacionados con la guía
Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia.2007 UK	No	Sí	Sí	Sí	No
Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). 2009	No	Sí	Sí	Sí	No

Tabla 3. Características GPC

Nombre de la guía	Año de publicación	País	Organización desarrolladora
The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care.	2008	Reino Unido	NICE
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia.	2012	Consenso mundial	WFSBP
Management of schizophrenia. A national clinical guideline.	2013	Escocia	SIGN
Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente.	2009	España	Ministerio de salud y consumo y Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña
Guía Clínica para el tratamiento de personas desde primer episodio de esquizofrenia.	2009	Chile	Ministerio de Salud
Management of Schizophrenia in adults.	2009	Malasia	Ministerio de Salud
Diagnóstico y tratamiento de la Esquizofrenia en el primer y segundo nivel de atención.	2009	México	CENETEC

El resumen del proceso de selección y tamizado de guías se puede observar en siguiente diagrama:



Evaluación de la calidad y proceso de las guías de práctica clínica (Instrumento AGREE II)

Las siete GPC seleccionadas fueron evaluadas mediante la aplicación del instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada de manera independiente por dos expertos del grupo desarrollador. Los resultados de los criterios establecidos para la adopción de la evidencia de la guía a partir de la evaluación con AGREE II se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados evaluación AGREE II de las GPC y decisión final

Título de la guía y año	Alcance y objetivo (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Claridad de la presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Evaluación global (%)	Recomendación final
The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care / 2008	94	86	86	83	92	92	83	Recomendada
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia / 2012	83	36	54	86	2	71	50	No recomendada
Management of schizophrenia. A national clinical guideline, SIGN / 2013	78	89	61	89	63	83	67	Recomendada con modificaciones
Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Cataluña / 2009	58	58	70	83	27	100	67	Recomendada con modificaciones
Guía Clínica para el tratamiento de personas desde primer episodio de esquizofrenia, Chile / 2009	78	47	51	89	52	75	58	Recomendada con modificaciones
Management of Schizophrenia in adults / 2009	86	69	57	89	23	63	50	No recomendada
Diagnóstico y tratamiento de la Esquizofrenia en el primer y segundo nivel de atención / 2009	81	42	15	31	8	42	25	No recomendada

Anexo 2. Perfiles de calidad de GRADE

Pregunta 2

2.1 ¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

2.2 ¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?

Antipsicóticos comparados con placebo

Amisulprida comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Mota 2002 (21) Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Tasa de no respuesta (follow-up 12 a 26 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS))												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	149/298 (50%)	145/189 (76.7%)	RR 0.68 (0.58 to 0.86)[3]	25 fewer per 100 (from 11 fewer to 32 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 12 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	no serious risk of bias[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5,6]	reporting bias[7]	0	-	-	SMD 0.54 lower (0.81 to 0.27 lower)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 6 a 26 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SANS; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	382	236	-	SMD 0.56 lower (0.73 to 0.39 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 12 a 26 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[10]	242	168	-	SMD 0.16 lower (0.58 lower to 0.26 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado global (follow-up 12 weeks; assessed with: CGI menor que mucho mejor)												
1[11]	randomised trials	no serious risk of bias[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness[12]	no serious imprecision	reporting bias[7]	79/159 (49.7%)	66/83 (79.5%)	RR 0.62 (0.52 to 0.76)	30 fewer per 100 (from 19 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none[13]	111/382 (29.1%)	111/236 (47%)	RR 0.69 (0.48 to 1)	15 fewer per 100 (from 24 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none[13,14]	0/312 (0%)[15]	9.4%	RR 0.59 (0.2 to 1.78)	4 fewer per 100 (from 8 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: efectos extrapiramidales (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none[13]	-[16]	0%	RR 0.87 (0.24 to 3.2)[17]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de peso (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con un incremento del 5% o más del peso corporal)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
1[11]	randomised trials	no serious risk of bias[2,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness[12]	serious[5]	reporting bias[7]	16/159 (10.1%)	8/83 (9.6%)	RR 1.04 (0.47 to 2.34)	0 more per 100 (from 5 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[18]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[18]	serious[19]	reporting bias[20]	-	10%	OR 1.42 (0.72 to 2.51)	4 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[11]	randomised trials	no serious risk of bias[2,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness[12]	very serious[5]	reporting bias[7]	1/159 (0.63%)	2/83 (2.4%)	RR 1.57 (0.17 to 14.82)	1 more per 100 (from 2 fewer to 33 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta Suicida												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009. AP frente a placebo

[2] Hay riesgo de sesgo por abandono de los estudios, en algunos superior al 30%

[3] No reportan el número de sujetos incluidos en cada brazo

[4] Aleatorizado doble ciego, no hay detalles, perdida del seguimiento del 27%

[5] Intervalo de confianza compatible con ausencia y presencia de riesgo

[6] Intervalo de confianza compatible con efecto grande y pequeño

[7] Un solo estudio, reporte selectivo de desenlaces en otros estudios.

[8] n: 241

[9] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra la intervención

[10] No evaluado, pero otros estudios no reportan el desenlace

[11] Evidencia de Mota 2002

[12] Pacientes crónicos con predominio de síntomas negativos

[13] No fue evaluado para este desenlace

[14] El funnel plot es asimétrico

[15] reportan 5.8%

[16] No reportan los datos para cada brazo

[17] n: 487

[18] Resultado de comparaciones indirectas- no hay estudios. Fuente Leucht 2013

[19] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y no efecto.

[20] Reporte selectivo de desenlaces en estudios cabeza a cabeza

Aripiprazol comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS)[1])												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[3]	0/708 (0%)	78.6%	RR 0.81 (0.75 to 0.87)	15 fewer per 100 (from 10 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4-6 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	967[6]	504[6]	-	SMD 0.44 lower (0.55 to 0.32 lower)[7]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[8]	0	-	-	SMD 0.36 lower (0.45 to 0.25 lower)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SANS; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[8]	0	-	-	SMD 0.33 lower (0.43 to 0.22 lower)[10]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4-6 weeks)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	0/967 (0%)[6]	59%[1]	OR 0.63 (0.5 to 0.8)[7]	11 fewer per 100 (from 5 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												
7[1]	randomised trials	serious[12]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none[3]	-[14]	9.1%[1]	RR 0.73 (0.49 to 1.08)[15]	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Síntomas extrapiramidales (follow-up 4-6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	0/967 (0%)[6]	13.3%[1]	OR 1.02 (0.7 to 1.47)[7]	0 more per 100 (from 4 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Incremento de peso (follow-up 4-6 weeks; measured with: Cambio de peso; Better indicated by lower values)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	967[6]	504[6]	-	SMD 0.21 higher (0.08 to 0.35 higher)[7]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Sedación (follow-up 4-6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	0/967 (0%)[6]	4%[1]	OR 1.57 (0.94 to 2.63)[7]	2 more per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Hiperprolactinemia (follow-up 4-6 weeks; measured with: elevación prolactina; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	967[6]	504[6]	-	SMD 0.24 lower (0.37 to 0.11 lower)[7]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación QTc (follow-up 4-6 weeks; measured with: Cambio en el QTc; Better indicated by lower values)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	967[6]	504[6]	-	SMD 0.03 higher (0.13 lower to 0.18 higher)[7]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estado global												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009. AP frente a placebo

[2] En varios de los estudios riesgo no claro de sesgos de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos, y riesgo de sesgo por datos incompletos y reporte selectivo de desenlaces

[3] No evaluado para este desenlace, no sospechado

[4] Evidencia de Leucht 2013

[5] Presencia de riesgo serio de reporte incompleto de desenlace en todos los estudios y de reporte selectivo en 4 de los 6 estudios incluidos.

[6] Sumatoria de los brazos con la intervención reportada en los estudios incluidos

[7] n: 1314 reportado en los resultados del apéndice 8

[8] Funnel plot asimétrico, compatible con una mayor posibilidad de que estudios negativos no hayan sido publicados

[9] n: 1489

[10] n: 1556

[11] Intervalo de confianza amplio

[12] Riesgo de sesgo en todos los estudios por abandono del estudio, en varios riesgo no claro de selección, riesgo de sesgo por reporte selectivo de desenlaces

[13] Compatible con presencia y ausencia de riesgo

[14] Reportan 7.1% de proporción de sujetos con el desenlace

[15] n: 1615

Asenapina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANNS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	579[3]	384[3]	-	SMD 0.18 lower (0.43 lower to 0.07 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/579 (0%)[3]	50%	OR 0.82 (0.63 to 1.07)[4]	5 fewer per 100 (from 11 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/579 (0%)[3]	10%	OR 1.17 (0.59 to 2.33)[4]	2 more per 100 (from 4 fewer to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Incremento de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio de peso; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	579[3]	384[3]	-	SMD 0.17 higher (0.02 lower to 0.37 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/579 (0%)[3]	10%	OR 1.78 (0.88 to 3.61)[4]	7 more per 100 (from 1 fewer to 19 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Elevación prolactina; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	579[3]	384[3]	-	SMD 0.14 higher (0.01 higher to 0.3 lower)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el QTc; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	579[3]	384[3]	-	SMD 0.34 higher (0.03 lower to 0.71 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Tasa de respuesta												
0	No evidence available					none	-	0%	-	-		
Estado global (assessed with: CGI)												
0[5]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												
0	No evidence available	[6]			[7]	none[8]	-	0%	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[5]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[5]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Riesgo elevado de reporte incompleto de desenlaces en todos los estudios y otros sesgos en uno.

[2] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y no efecto.

[3] Sumatoria de los brazos con la intervención reportada en los estudios incluidos

[4] n: 942 reportado en los resultados de los meta-análisis del apéndice 8

[5] No hay reporte

[6] Riesgo de sesgo en todos los estudios por abandono del estudio, en varios riesgo no claro de selección, riesgo de sesgo por reporte selectivo de desenlaces

[7] Compatible con presencia y ausencia de riesgo

[8] Funnel plot asimétrico

Clorpromazina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4-13 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.39 lower (0.62 lower to 0.17 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4-13 weeks; assessed with: Número de eventos)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-	60%[5]	OR 0.68 (0.42 to 1.11)[4]	10 fewer per 100 (from 21 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Síntomas extrapiramidales (follow-up 4-13 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	-	20%[5]	OR 2.82 (0.63 to 12.55)[4]	21 more per 100 (from 6 fewer to 56 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Incremento de peso (follow-up 4-13 weeks; measured with: Cambio de peso; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clorpromazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.69 higher (0.38 to 1 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Sedación (follow-up 4-13 weeks; assessed with: Número de eventos)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	-	10%[5]	OR 8.39 (5.79 to 12.14)[4]	38 more per 100 (from 29 more to 47 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Descontinuación por efectos adversos												
0	No evidence available					none	-	0%	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 22 estudios incluidos que comparaban clorpromazina frente a placebo, para un total de 1587 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 11 estudios con 389 sujetos. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[2] Presencia de sesgo de reporte selectivo e información de desenlace incompleta

[3] Intervalo de confianza compatible con ausencia y presencia de riesgo

[4] n: 389 reportado para los resultados del meta-análisis en el apéndice 8

[5] Estimado de Leucht 2009 comparaciones contra placebo

[6] Intervalo de confianza amplio

Clozapina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 4 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[3]	reporting bias[4]	16	8	-	SMD 1.65 lower (2.67 to 0.62 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[5]	-	0%	OR 0.40 (0.22 to 0.76)[6]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por efectos adversos (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	reporting bias[5]	-[8]	12.5%[7]	RR 0.50 (0.04 to 7)[6]	6 fewer per 100 (from 12 fewer to 75 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[5]	0/16 (0%)	0%	OR 0.74 (0.16 to 3.45)[6]	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de peso (follow-up 6 weeks; measured with: Número de eventos; Better indicated by lower values)												
1[9]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[9]	serious[10]	reporting bias[11]	0	-	-	SMD 0.65 higher (0.31 to 0.99 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[9]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious[9]	no serious imprecision[10]	reporting bias[11]	-	10%	OR 8.82 (4.72 to 15.06)[12]	39 more per 100 (from 24 more to 53 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de respuesta												
0	No evidence available					none	-	0%	-	-		
Estado global (assessed with: CGI)												
0[13]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[13]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[13]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Presencia de alto riesgo de reporte incompleto de desenlaces, reporte selectivo y otros sesgos y riesgo no claro de asignación

[3] Intervalo de confianza amplio

[4] Tamaño del efecto grande en una muestra muy pequeña hace sospechar sesgo de publicación Es la única contra placebo.

[5] Solo hay reporte de un sólo estudio

[6] n 22 sujetos

[7] Tomado de Leucht 2009 AP comparados con placebo

[8] reportan 6.3%

[9] Resultado de comparaciones indirectas- no hay estudios. Fuente Leucht 2013

[10] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y no efecto.

[11] Reporte selectivo de desenlaces en estudios cabeza a cabeza

[12] Gran tamaño del efecto

[13] No hay reporte

Haloperidol comparado con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Tasa de no respuesta (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS)[1])												
10[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[3]	-	80.5%[1,4]	RR 0.86 (0.8 to 0.93)	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.49 lower (0.58 to 0.41 lower)[7]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS[1]; Better indicated by lower values)												
9[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.54 lower (0.65 to 0.43 lower)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS[1]; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.30 lower (0.41 to 0.2 lower)[9]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	61%[1]	OR 0.69 (0.58 to 0.82)[7]	9 fewer per 100 (from 5 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
10[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	-[11]	6.4%	RR 1.31 (0.8 to 2.12)[12]	2 more per 100 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Efectos extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	20.1%	OR 4.03 (3.09 to 5.26)[7]	30 more per 100 (from 24 more to 37 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: Incremento de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Cambio de peso; Better indicated by lower values)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.09 higher (0.02 lower to 0.2 higher)[7]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: Sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	-	8.1%[1]	OR 2.30 (1.24 to 4.27)[7]	88 more per 1000 (from 18 more to 192 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Hiperprolactinemia (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Niveles de prolactina; Better indicated by lower values)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	0	-	-	SMD 0.67 higher (0.52 to 0.83 higher)[7]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación QTc (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Cambio QTc; Better indicated by lower values)												
21[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	0	-	-	SMD 0.14 higher (0.03 to 0.25 higher)[7]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estado global (assessed with: CGI)												
0[14]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
0[14]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[14]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009. comparaciones contra placebo

[2] Riesgo de sesgo en todos los estudios por abandono del estudio, en varios riesgo no claro de selección, riesgo de sesgo por reporte selectivo de desenlaces

[3] Funnel plot asimétrico

[4] n: 1440

[5] Evidencia de Leucht 2013----- En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 24 estudios incluidos que comparaban haloperidol frente a placebo, para un total de 2779 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 2459 sujetos de 21 estudios. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[6] Presencia de información de desenlace incompleta en 5 estudios, Presencia de riesgo de reporte selectivo en 6 estudios y sesgo no claro de selección.

[7] n: 2459 sujetos reportados en los resultados de los meta-análisis en el apéndice 8

[8] n: 1367

[9] n: 1527

[10] Compatible con presencia y ausencia de riesgo

[11] reportan 8.7%

[12] n: 1476 sujetos

[13] Intervalo de confianza amplio

[14] No hay reporte

Olanzapina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 6 a 28 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS))												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[3]	reporting bias[4]	-	-	Not estimable[5]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 16 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.59 lower (0.73 to 0.45 lower)[9]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 6 a 28 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	0	-	-	SMD 0.56 lower (0.72 to 0.41 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 6 a 28 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	reporting bias[10]	0	-	-	SMD 0.44 lower (0.6 to 0.29 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	52.4%[1]	OR 0.53 (0.4 to 0.7)[9]	16 fewer per 100 (from 9 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 6 a 28 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[10]	-[12]	6.4%	RR 0.83 (0.18 to 3.84)[13]	1 fewer per 100 (from 5 fewer to 18 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	none	-	9.8%[1]	OR 1.15 (0.67 to 1.97)[9]	1 more per 100 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: incremento de peso (follow-up 4 a 16 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
14[7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.68 higher (0.59 to 0.78 higher)[9]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/1002 (0%)	12.4%	OR 3.38 (2.14 to 5.33)[9]	20 more per 100 (from 11 more to 31 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 4 a1 6 weeks; measured with: Cambio en niveles de prolactina; Better indicated by lower values)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.29 higher (0.16 to 0.42 higher)[9]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación intervalo QTc (follow-up 4 a 16 weeks; measured with: Cambio QTc; Better indicated by lower values)												
14[6,7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	none	0	-	-	SMD 0.10 higher (0.06 lower to 0.25 higher)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estado global (assessed with: CGI)												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Reportado en Leucht 2009 AP frente a placebo

[2] Riesgo de sesgo por seguimiento incompleto

[3] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[4] Este desenlace es poco reportado en los estudios

[5] n: 582

[6] Evidencia de Leucht 2013

[7] En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 15 estudios incluidos que comparaban olanzapina frente a placebo, para un total de 2965 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 14 estudios con 2182 sujetos. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[8] Riesgo elevado de sesgo de abandono en 7 de los 11 estudios y alto riesgo de sesgo de reporte en 3 estudios.

[9] n: 2182 incluidos en los resultados de los meta-análisis del apéndice 8

[10] Funnel plot asimétrico

[11] Intervalo de confianza compatible con tamaño del efecto pequeño y mediano

[12] reportan 3.7%

[13] n: 914 sujetos

[14] Intervalo de confianza amplio

[15] No hay reporte

Paliperidona comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Nussbaum 2008 (11)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.49 lower (0.63 to 0.36 lower)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: Tasa de no respuesta (follow-up mean 6 weeks; assessed with: No mejoría en el PANSS mayor al 30% u otra definición complementaria con CGI)												
5[5]	randomised trials	serious[6]	serious[7]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	608/1189 (51.1%)	340/469 (72.5%)	RR 0.71 (0.66 to 0.77)	21 fewer per 100 (from 17 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: Escala de desempeño personal y social (PSP); Better indicated by higher values)												
5[5]	randomised trials	serious[6]	very serious[8]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1065	455	-	MD 6.3 higher (4.78 to 7.81 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	50%	OR 0.47 (0.36 to 0.61)[4]	18 fewer per 100 (from 12 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por efectos adversos (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
7[5]	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	69/1325 (5.2%)	30/601 (5%)	RR 1.04 (0.69 to 1.57)	0 more per 100 (from 2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Mortalidad (follow-up 2 a 7 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que fallecieron durante el estudio)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
7[5]	randomised trials	no serious risk of bias[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[12]	none	0/1326 (0%)	4/601 (0.67%)	RR 0.18 (0.03 to 1.1)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	-	0%	OR 1.69 (1.06 to 2.69)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: trastornos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan cualquier tipo de efecto extrapiramidal)												
6[5]	randomised trials	serious[6,9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[13]	none	78/1164 (6.7%)	15/516 (2.9%)	RR 2.27 (1.31 to 3.95)	4 more per 100 (from 1 more to 9 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: incremento de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.34 higher (0.21 to 0.47 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	-	10%	OR 1.50 (0.9 to 2.51)[4]	4 more per 100 (from 1 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Niveles de prolactina; Better indicated by higher values)												
8[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.23 higher (0.88 to 1.58 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio QTc; Better indicated by lower values)												
7[5]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	0	-	-	SMD 0.01 lower (0.24 lower to 0.22 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[5]	randomised trials	serious[6,9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[13]	reporting bias[14]	1/97 (1%)	0/59 (0%)	RR 3.00 (0.13 to 69.07)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: evento coronario agudo (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[5]	randomised trials	no serious risk of bias[6,9]	no serious inconsistency	serious[15]	very serious[10]	reporting bias[14]	1/76 (1.3%)	0/38 (0%)	RR 1.52 (0.06 to 36.44)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Conducta suicida: intento de suicidio (assessed with: N° de eventos)												
5[5]	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	reporting bias[14]	8/1088 (0.74%)	7/478 (1.5%)	RR 0.62 (0.22 to 1.77)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 8 estudios incluidos que comparaban paliperidona frente a placebo, para un total de 2232 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 1931 sujetos. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[3] Riesgo de información de desenlace incompleta

[4] n: 1931 reportado en los resultados de los meta-análisis en el apéndice 8

[5] Evidencia de Nussbaum 2008

[6] No fue claro el cegamiento de la evaluación de los desenlaces subjetivos en la mayoría de los estudios

[7] I cuadrado 51%, p=0.09. Hay población heterogénea

[8] I cuadrado de 81%

[9] Estudios aleatorizados y doble ciegos, riesgo de sesgo para reporte selectivo de desenlaces (efectos adversos), Un estudio riesgo por seguimiento incompleto.

[10] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[11] Aunque no hay claridad en el cegamiento esto no afecta el desenlace

[12] Intervalo de confianza muy amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[13] Intervalo de confianza amplio

[14] Hay reporte selectivo de desenlaces tipo efecto adverso poco frecuentes

[15] Los pacientes incluidos son mayores de 65 años con esquizofrenia de inicio muy tardío - población fuera del alcance de la guía

Quetiapina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS))												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[4]	-	65.9%[1]	RR 0.88 (0.75 to 1.04)[5]	8 fewer per 100 (from 16 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
7[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.44 lower (0.63 to 0.24 lower)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 2 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[10]	0	-	-	SMD 0.41 lower (0.67 to 0.16 lower)[11]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 2 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious	serious[12]	no serious indirectness	serious[8,13]	reporting bias[10]	0	-	-	SMD 0.35 lower (0.73 lower to 0.02 higher)[14]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	49.8%[1]	OR 0.66 (0.51 to 0.84)[9]	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[10]	-	3.4%	RR 1.10 (0.27 to 4.38)[14]	0 more per 100 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8,15]	none	-	11.2%	OR 0.92 (0.51 to 1.66)[9]	1 fewer per 100 (from 5 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.49 higher (0.29 to 0.69 higher)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	9.7%[1]	OR 3.05 (1.89 to 4.92)[9]	15 more per 100 (from 7 more to 25 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Niveles de prolactina; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.02 lower (0.12 lower to 0.09 higher)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación intervalo QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: Medición QTc; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.20 higher (0.08 to 0.32 higher)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estado global (assessed with: CGI)												
0[16]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[16]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Conducta suicida												
0[16]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009 comparaciones de AP con placebo

[2] Riesgo de sesgo por abandono del estudio y reporte selectivo de desenlaces en algunos estudios

[3] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[4] Este desenlace es poco reportado en los estudios

[5] n: 750

[6] Evidencia de Leucht 2013----- En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 7 estudios incluidos que comparaban quetiapina frente a placebo, para un total de 2435 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 1354 sujetos. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[7] Riesgo elevado de información de desenlace incompleta en 5 de los 6 estudios y riesgo no claro de selección en un estudio

[8] Intervalo de confianza amplio

[9] n: 1354 reportado en los resultados de los meta-análisis en el apéndice 8

[10] Funnel plot asimétrico

[11] n: 735

[12] Resultados de los estudios con efectos opuestos.

[13] Intervalo de confianza compatible con tamaño del efecto a favor y en contra

[14] n: 521

[15] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[16] No hay reporte

Risperidona comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: 1 Leucht 2009(20), Leucht 2013(1), Rattehalli 2010 (22).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Reducción inferior al 20% PANSS/BPRS)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	204/467 (43.7%)	258/389 (66.3%)	RR 0.70 (0.62 to 0.79)[4]	20 fewer per 100 (from 14 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	0	-	-	SMD 0.58 lower (0.68 to 0.49 lower)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 2 a 8 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
5[9]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias[11]	0	-	-	SMD 0.83 lower (1.13 to 0.53 lower)[12]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 2 a 8 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
6[9]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias[11]	0	-	-	SMD 0.42 lower (0.59 to 0.26 lower)[13]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado global: no mejoría significativa (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: CGI)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	none	112/196 (57.1%)	149/201 (74.1%)	RR 0.80 (0.55 to 1.15)	15 fewer per 100 (from 33 fewer to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	47.1%[9]	OR 0.53 (0.43 to 0.65)[8]	15 fewer per 100 (from 10 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	none[11]	27/452 (6%)	26/377 (6.9%)	RR 1.09 (0.43 to 2.47)	1 more per 100 (from 4 fewer to 10 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	25.9%[9]	OR 2.02 (1.32 to 3.1)[8]	15 more per 100 (from 6 more to 26 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.48 higher (0.38 to 0.58 higher)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	-	5.7%[9]	OR 1.91 (1.21 to 3.04)[8]	5 more per 100 (from 1 more to 10 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: Niveles de prolactina; Better indicated by higher values)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 1.06 higher (0.63 to 1.48 higher)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de prolactina por encima del rango (follow-up 6 weeks; assessed with: Prolactina por encima de 23 ng/ml)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias	137/158 (86.7%)	12/165 (7.3%)	RR 12.54 (5.11 to 30.79)[8]	84 more per 100 (from 30 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: prolongación QTc (follow-up 2 a 8 weeks; measured with: Intervalo QTc; Better indicated by lower values)												
12[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.21 higher (0.06 to 0.35 higher)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Mortalidad												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Rattehalli 2010. Risperidona frente a placebo

[2] Riesgo de sesgo de selección no claro, riesgo de otros sesgos

[3] Este desenlace es poco reportado en los estudios

[4] n: 997

[5] Evidencia de Leucht 2013 --- En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 12 estudios incluidos que comparaban risperidona frente a placebo, para un total de 2435 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 2108 sujetos. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[6] Riesgo elevado de información de desenlace incompleta en 10 de los 11 artículos, Riesgo alto de sesgo de reporte en 5 artículos y riesgo elevado de sesgo de selección y cegamiento en un artículo.

[7] Intervalo de confianza amplio

[8] n: 2108 reportado en los meta-análisis en el apéndice 8

[9] Leucht 2009 AP comparado con placebo

[10] Riesgo de sesgo por abandono del estudio y reporte selectivo de desenlaces en algunos estudios

[11] Funnel plot asimétrico

[12] n: 828

[13] n: 935

[14] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[15] No hay reporte

Sulpiride comparado con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el Sulpiride comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Soares2000 (18)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sulpiride**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: cambio en síntomas positivos (Better indicated by lower values)												
0	No evidence available					none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)		CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 12 weeks; measured with: Disminución en el puntaje de SANS; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias[2]	9	9	-	MD 2.9 higher (0.14 lower to 5.94 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 10 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3	randomised trials	very serious[3]	serious[4]	no serious indirectness	serious	none	3/58 (5.2%)	3/55 (5.5%)	RR 1.00 (0.25 to 4)	0 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 12 weeks; assessed with: AIMS - general (escala de movimientos anormales))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1,5]	reporting bias[2]	7/12 (58.3%)	4/12 (33.3%)	RR 1.75 (0.69 to 4.44)	25 more per 100 (from 10 fewer to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (Better indicated by lower values)												
0	No evidence available					none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)		CRITICAL
Respuesta: tasa de no respuesta												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Remisión de los síntomas												
0[6]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulpiride	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Funcionamiento social												
0[6]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Estado global (assessed with: CGI)												
0[6]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Descontinuación por efectos adversos												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[6]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												
0[6]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Efectos adversos: aumento de peso												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Efectos adversos: sedación												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Intervalo de confianza amplio

[2] Solo se encontró un estudio, es posible que estudios con resultados negativos no hayan sido publicados

[3] Riesgo de sesgo de selección en uno de los estudios. En otro posible cointervención.

[4] Sólo uno de los estudios tuvo eventos del desenlace

[5] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[6] No hay reporte

Trifluoperazina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el trifluoperazina comparada con placebo para el adulto con esquizofrenia en fase aguda?

Bibliografía: Marques 2004(19)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Trifluoperazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Estado Global (No mejoría mediano plazo) (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: CGI - Número de eventos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	143/160 (89.4%)	157/160 (98.1%)	RR 0.92 (0.85 to 1)	8 fewer per 100 (from 15 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por cualquier causa (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: Número de eventos)												
7	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	24/139 (17.3%)	25/141 (17.7%)	RR 0.94 (0.59 to 1.48)	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por efectos adversos (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[3]	3/62 (4.8%)	4/80 (5%)	RR 1.12 (0.24 to 5.11)	1 more per 100 (from 4 fewer to 21 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Número de eventos (no especificados))												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/40 (52.5%)	9/39 (23.1%)	RR 2.27 (1.19 to 4.33)	29 more per 100 (from 4 more to 77 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Evento Adversos: ganancia de peso (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Aumento de 10 libras)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Trifluoperazina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	very serious[2]	none	4/14 (28.6%)	3/13 (23.1%)	RR 1.24 (0.34 to 4.51)	6 more per 100 (from 15 fewer to 81 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos: somnolencia (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	25/60 (41.7%)	8/59 (13.6%)	RR 2.94 (1.42 to 6.1)	26 more per 100 (from 6 more to 69 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: convulsiones (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	serious[2]	none	2/26 (7.7%)	4/26 (15.4%)	RR 0.50 (0.1 to 2.5)	8 fewer per 100 (from 14 fewer to 23 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Alta tasa de deserción.

[2] Intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[3] Desenlace no reportado en los estudios

[4] Un solo estudio.

[5] Riesgo de sesgo de selección por fallas en enmascaramiento no claro

Ziprasidona comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la ziprasidona comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS))												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	0/301 (0%)	80%	RR 0.82 (0.71 to 0.94)[4]	14 fewer per 100 (from 5 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 4.5 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.39 lower (0.54 to 0.25 lower)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias[3]	0	-	-	SMD 0.52 lower (0.78 to 0.26 lower)[9]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SANS; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	reporting bias[3]	0	-	-	SMD 0.42 lower (0.58 to 0.22 lower)[9]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 4.5 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	-	63.1%[1]	OR 0.62 (0.44 to 0.88)[8]	12 fewer per 100 (from 3 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 2 a 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
4[1]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[11]	reporting bias[12]	-[13]	2.3%	RR 2.49 (0.33 to 18.89)[14]	3 more per 100 (from 2 fewer to 41 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 4.5 weeks; assessed with: uso de medicación antiparkinsoniana)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	17.46%[1]	OR 1.72 (1.05 to 2.84)[8]	9 more per 100 (from 1 more to 20 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: aumento de peso (follow-up mean 4.5 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	none	0	-	-	SMD 0.11 higher (0.05 lower to 0.28 higher)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 4.5 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	-	6.4%	OR 2.49 (1.2 to 5.18)[8]	8 more per 100 (from 1 more to 20 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 4.5 weeks; measured with: Niveles de prolactina; Better indicated by lower values)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.34 higher (0.09 to 0.58 higher)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up mean 4.5 weeks; measured with: Medición QTc; Better indicated by lower values)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.39 higher (0.19 to 0.6 higher)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estado global (assessed with: CGI)												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Conducta suicida												
0[15]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009. AP comparado contra placebo

[2] Riesgo de sesgo por abandono y otros sesgos

[3] Funnel Plot asimétrico

[4] n: 291

[5] Evidencia de Leucht 2013 ------- En el apéndice 3 del estudio de Leucht reportan 5 estudios incluidos que comparaban paliperidona frente a placebo, para un total de 1045 sujetos. Sin embargo en los resultados de las comparaciones directas sólo reportan 655 sujetos de 4 estudios. Se toma este último dato para la presentación de los resultados.

[6] Riesgo elevado de información incompleta del desenlace

[7] Intervalo de confianza amplio, Compatible con niveles de efecto diferentes

[8] n: 655 reportado en los meta-análisis en el apéndice 8

[9] n: 584

[10] Riesgo de sesgo por abandono del estudio y reporte selectivo de desenlaces en algunos estudios

[11] Intervalo de confianza muy amplio compatible con ausencia de riesgo y riesgo muy elevado

[12] Funnel plot asimétrico

[13] reportan 5.0%

[14] n: 598

[15] No hay reporte

Zotepina comparada con placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el Zotepina comparada con placebo para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2009(20), Leucht 2013(1).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Zotepina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de no respuesta (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: No reducción en el 50% o más del puntaje de base del PANSS/BPRS, o una calificación inferior en CGI de mucho mejor o las definiciones de los autores (reducción inferior al 20% o 30% en PANSS/BPRS))												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[4]	0/301 (0%)	75.7%	RR 0.65 (0.32 to 1.33)[5]	26 fewer per 100 (from 51 fewer to 25 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 8 a 26 weeks; measured with: PANSS, BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	116[8]	111[8]	-	SMD 0.55 lower (0.97 to 0.12 lower)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas positivos (follow-up 8 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SAPS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[4]	0	-	-	SMD 0.27 lower (0.71 lower to 0.17 higher)[10]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Respuesta: cambio en síntomas negativos (follow-up 8 a 26 weeks; measured with: PANSS/BPRS/SANS; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[4]	0	-	-	SMD 0.26 lower (0.5 to 0.02 lower)[12]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0/116 (0%)[8]	39.5%[1]	OR 0.91 (0.39 to 2.14)[9]	2 fewer per 100 (from 19 fewer to 19 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación debido a efectos adversos (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3[1]	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	reporting bias[4]	-[15]	5.1%	RR 1.88 (0.61 to 5.85)[16]	4 more per 100 (from 2 fewer to 25 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Zotepina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0/116 (0%)[8]	6.3%[1]	OR 1.36 (0.29 to 6.4)[9]	2 more per 100 (from 4 fewer to 24 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de peso (follow-up 8 a 26 weeks; measured with: Cambio en el peso; Better indicated by lower values)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.69 higher (0.29 to 1.08 higher)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[7,14]	none	0/116 (0%)	6.4%	OR 9.93 (0.93 to 105.98)[9]	34 more per 100 (from 0 fewer to 81 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Remisión de los síntomas												
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Funcionamiento social												
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Estado global (assessed with: CGI)												
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Estancia hospitalaria (assessed with: Días de hospitalización)												
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Mortalidad												
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Conducta suicida												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Zotepina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
0[17]	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL

[1] Leucht 2009. AP comparados contra placebo

[2] Riesgo alto de información incompleta de desenlace en un estudio y riesgo no claro de selección.

[3] Intervalo de confianza amplio, compatible con niveles de efecto diferentes

[4] Funnel Plot asimétrico

[5] n: 227

[6] Evidencia de Leucht 2013

[7] Intervalo de confianza amplio

[8] Sumatoria de los brazos con la intervención reportada en los estudios incluidos

[9] n: 215 reportado en los meta-análisis en el apéndice 8

[10] n: 79

[11] Riesgo de sesgo por abandono y otros sesgos

[12] n: 304

[13] Riesgo de sesgo por abandono del estudio y reporte selectivo de desenlaces en algunos estudios

[14] Intervalo de confianza compatible con ausencia de riesgo y riesgo muy elevado

[15] Reportan 12.3%

[16] n: 312

[17] No hay reporte

Antipsicóticos frente a otros antipsicóticos

Haloperidol frente a otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la amisulprida para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1), NICE 82(2)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Amisulprida	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 16 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	315[3]	368[3]	-	SMD 0.30 higher (0.14 to 0.46 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: Tasa de respuesta a corto plazo y mediano plazo (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: CGI)												
3[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none[7]	101/263 (38.4%)	0%	RR 0.72 (0.61 to 0.85)[8]	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/315 (0%)[3,9]	29%[10]	OR 2.32 (1.55 to 3.44)[4]	20 more per 100 (from 10 more to 29 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonan el estudio por efectos adversos)												
3[11]	randomised trials	serious[12]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	35/265 (13.2%)	15/383 (3.9%)	RR 3.15 (1.63 to 6.07)	8 more per 100 (from 2 more to 20 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (SEP) (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Amisulprida	Relative (95% CI)	Absolute		
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/315 (0%)[3,9]	2%[10]	OR 3.21 (1.87 to 5.49)[4]	4 more per 100 (from 2 more to 8 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 16 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[14]	none	315[3]	368[3]	-	SMD 0.33 lower (0.66 lower to 0.01 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 16 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												
6[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[15]	none	0/315 (0%)[3,9]	30%	OR 2.14 (0.76 to 6.06)[4]	18 more per 100 (from 5 fewer to 42 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 4 months; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17]	none	6/105 (5.7%)	0/94 (0%)	RR 11.65 (0.67 to 204.07)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 4 months; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[18]	none	1/96 (1%)	0/95 (0%)	RR 2.97 (0.12 to 71.98)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Dos de los 6 estudios incluidos tiene alto riesgo de sesgo por perdidas en el seguimiento (con pequeños tamaños de muestra y número de eventos no especificados). Uno de los estudios con alto riesgo de sesgo por otras razones (reportado por los autores de la RS).

[3] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[4] n: 663 reportado en el apéndice 8 (resultados de los meta-análisis de las comparaciones directas)

[5] Evidencia tomada de NICE 82

[6] Uno de los estudios tiene seguimiento incompleto, y en los otros dos no es claro si el seguimiento fue completo. No hay especificaciones sobre el enmascaramiento y cegamiento de los pacientes.

[7] Este es un desenlace que es reportado selectivamente en los estudios.

[8] Recalculado de NICE 82

[9] No hay datos sobre el número de eventos para cada brazo del estudio.

[10] Leucht 2009 comparaciones contra placebo

[11] Evidencia de NICE 82

[12] Uno de los estudios tiene seguimiento incompleto, y en los otros dos no es claro si el seguimiento fue completo.

[13] Intervalo de confianza amplio consistente con riesgo moderado y alto con la intervención

[14] Intervalo de confianza amplio consistente mayor riesgo o el mismo riesgo con la intervención, en comparación con el control.

[15] Intervalo de confianza muy amplio, consistente con beneficios o riesgos con la intervención.

[16] No hay especificaciones sobre el enmascaramiento y cegamiento de los pacientes.

[17] El intervalo de confianza es compatible con presencia y ausencia de riesgo

[18] El intervalo de confianza cruza el punto de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con el aripiprazol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1), Hartling 2012(3), Abou-Setta 2012(4) , Bhattacharjee 2008 (5)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Aripiprazol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	634[3]	1220[3]	-	SMD 0.02 higher (0.08 lower to 0.12 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 1 a 52 día a semanas; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
5[5]	randomised trials	serious[6]	serious[7]	no serious indirectness	serious[8]	none	374/816 (45.8%)	652/1359 (48%)	RR 1.01 (0.76 to 1.34)	0 more per 100 (from 12 fewer to 16 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 24 a 8 horas a semanas; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[9]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Aripiprazol	Relative (95% CI)	Absolute		
5[5]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	533	833	-	MD 0.03 lower (0.2 lower to 0.14 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/634 (0%)[12]	46.5%[13]	OR 1.36 (1.11 to 1.67)[4]	8 more per 100 (from 3 more to 13 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up mean 1 dia a 52 semanas ; assessed with: Número de eventos)												
7[5]	randomised trials	serious[14]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[8]	none	195/1152 (16.9%)	277/1883 (14.7%)	RR 1.25 (1.06 to 1.47)	4 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (SEP) (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/634 (0%)[3,12]	13.3%[13]	OR 2.96 (1.63 to 5.36)[4]	18 more per 100 (from 7 more to 32 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- Acatisia (follow-up 1 día a 52 sem ; assessed with: Proporción de suejtos que desarrollaron acatisia)												
7[5]	randomised trials	serious[14]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	226/1118 (20.2%)[12]	183/1861 (9.8%)	RR 2.04 (1.7 to 2.44)[15]	10 more per 100 (from 7 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	634[3]	1220[3]	-	SMD 0.03 lower (0.27 lower to 0.21 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan sedación durante el tratamiento)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/634 (0%)[3,12]	7%[13]	OR 1.80 (0.82 to 3.94)[4]	49 more per 1000 (from 12 fewer to	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Aripiprazol	Relative (95% CI)	Absolute		
										159 more)		
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	634[3]	1220[3]	-	SMD 0.85 higher (0.53 to 1.18 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: prolongación del intervalo QT (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia del cambio en el intervalo entre los grupos de tratamiento; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[16]	none	634[3]	1220[3]	-	SMD 0.21 higher (0.01 to 0.4 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Muerte en tratamiento agudo (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	none	0/60 (0%)	1/235 (0.43%)	RR 0.77 (0.04 to 15.91)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Muerte a largo plazo (follow-up 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[17]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	none	1/433 (0.23%)	4/861 (0.46%)	RR 0.50 (0.06 to 4.43)[18]	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Ninguno de los estudios presenta métodos claros para cegamiento de desenlaces subjetivos o enmascaramiento. Todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento y manejo de datos faltantes.

[3] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[4] n: 1806 reportado en el apéndice 8 (resultados de los meta-análisis de las comparaciones directas)

[5] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[6] Riesgo no claro de sesgo por falta de especificaciones sobre el enmascaramiento y cegamiento de los pacientes y/o riesgo alto de sesgo por abandono del estudio

[7] I2: 83%

[8] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[9] Clinical Global Impression - Severity

[10] Un estudio con alto riesgo de sesgo, los otros con riesgo no claro. Todos financiados por la industria

[11] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios o menor respuesta con la intervención.

[12] No hay datos sobre el número total de eventos para cada brazo de tratamiento

[13] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[14] Dos estudios con alto riesgo de sesgo, y los otros con riesgo no claro, fallas en aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto, no AIT

[15] n: 2979

[16] Intervalo de confianza amplio que, a pesar de indicar la misma dirección del efecto, es consistente con una reducción muy pequeña del riesgo y con una disminución del riesgo importante con la intervención.

[17] Evidencia de Bhattacharjee 2010

[18] Recalculado

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la asenapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Asenapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	115	220	-	SMD 0.02 higher (0.21 lower to 0.25 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Tasa de respuesta (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
1[4]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none[3]	-	0%	RR 0.82 (0.64 to 1.04)[6]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 6 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[7]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1[4]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[10]	112	220	-	MD 0.01 higher (0.24 lower to	⊕⊖⊖⊖ VERY	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
										0.25 higher)	LOW	
Abandonos por cualquier causa (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[3]	0/115 (0%)[11]	40%	OR 1.23 (0.78 to 1.96)	51 more per 1000 (from 58 fewer to 166 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Abandonos por efectos adversos (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos)												
1[4]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[3]	-[11]	10%	RR 1.53 (0.74 to 3.16)[6]	53 more per 1000 (from 26 fewer to 216 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (SEP) (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[3]	0/115 (0%)	10%	OR 3.45 (2.08 to 5.72)	177 more per 1000 (from 88 more to 289 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- Acatisia (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron acatisia)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[3]	-	5%	RR 1.71 (0.93 to 3.16)[6]	4 more per 100 (from 0 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- Distonía (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron distonía)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[3]	-	5%	RR 3.51 (1.33 to 9.24)[6]	13 more per 100 (from 2 more to 41 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- Parkinsonismo (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron acatisia)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[3]	-	5%	RR 1.91 (0.99 to 3.68)[6]	5 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised	serious[2]	no serious	no serious	serious[5]	reporting bias[3]	115	220	-	SMD 0.07 lower	⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials		inconsistency	indirectness						(0.3 lower to 0.16 higher)	VERY LOW	
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan sedación durante el tratamiento)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[3]	0/115 (0%)[11]	15%	OR 0.40 (0.13 to 1.22)	8 fewer per 100 (from 13 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 6 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	reporting bias[3]	115	220	-	SMD 0.34 higher (0.1 to 0.57 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Los métodos de aleatorización, enmascaramiento ni cegamiento están claros. Alto riesgo por pérdidas en el seguimiento

[3] Solamente se encontró un estudio que evaluaba los efectos de asenapina comparada con haloperidol.

[4] Evidencia de Abou-Setta 2012

[5] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y mayor riesgo con la intervención.

[6] n: 335

[7] Clinical Global Impression - Severity

[8] Riesgo no claro de sesgo

[9] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios o menor respuesta con la intervención.

[10] Un solo estudio

[11] No hay datos sobre el número de eventos para cada brazo del estudio.

[12] El intervalo de confianza, a pesar de que indica la misma dirección del efecto, es consistente con un efecto discreto y grande con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la clorpromazina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1) 2. Leucht 2008(6)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Clorpromazina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 8 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	12	13	-	SMD 0.29 higher (0.5 lower to 0.09 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado global (follow-up 4 a 20 weeks; assessed with: Proporción de sujetos definido por los estudios individuales: No mejoría >40% en BPRS, menos que adecuadamente mejor, menos que marcadamente mejor o menos que mucho mejor en CGI,)												
8[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[6]	none	80/120 (66.7%)	89/121 (73.6%)	RR 0.91 (0.73 to 1.13)	7 fewer per 100 (from 20 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL[4]
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 20 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
8[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	1/167 (0.6%)	8/116 (6.9%)	RR 0.15 (0.04 to 0.64)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL[4]
Abandono por efectos adversos (follow-up 4 a 20 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandona el tratamiento por efectos adversos)												
8[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[6]	none	0/124 (0%)	5/129 (3.9%)	RR 0.23 (0.04 to 1.32)	3 fewer per 100 (from 4 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[4]
Efectos adversos: aumento de peso (follow-up mean 12 weeks; assessed with: Proporción se sujetos que presentaron el efecto)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0/24 (0%)	4/24 (16.7%)	RR 0.11 (0.01 to 1.89)	15 fewer per 100 (from 17 fewer to 15 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL[4]
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 8 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/12 (0%)[7]	30%	OR 1.92 (0.92 to 4.05)	15 more per 100 (from 2 fewer to 33 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción se sujetos que presentaron el efecto)												
3[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	5/43 (11.6%)	2/43 (4.7%)	RR 1.91 (0.29 to 12.55)	4 more per 100 (from 3 fewer to 54 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - distonía (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción se sujetos que presentaron el efecto)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	5/29 (17.2%)	1/29 (3.4%)	RR 3.6 (0.63 to 20.56)	9 more per 100 (from 1 fewer to 67 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - parkinsonismo (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción se sujetos que presentaron el efecto)												
1[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[6]	none	4/19 (21.1%)	1/19 (5.3%)	RR 4.00 (0.49 to 32.57)	16 more per 100 (from 3 fewer to 100 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos: sedación (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan sedación durante el tratamiento)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/12 (0%)[7]	20%	OR 0.11 (0.02 to 0.61)	17 fewer per 100 (from 7 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia - galactorrea (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción se sujetos que presentaron el efecto)												
1[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	8/17 (47.1%)	5/20 (25%)	RR 1.88 (0.76 to 4.68)	22 more per 100 (from 6 fewer to 92 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT[4]

[1] Evidencia de Leucht 2013 ----- En el apéndice 3 reportan 5 estudios incluidos con esta comparación con un total de 228 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de un estudio con 25 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Un solo estudio con métodos no claros de aleatorización y enmascaramiento. Alto riesgo de otro tipo de sesgo (reportado por los autores de la RS).

[3] Intervalo de confianza amplio, consistente con beneficios y riesgos con la intervención. Tamaño de muestra muy limitado.

[4] Evidencia de Leucht C 2008

[5] En la mayoría de los estudios no es claro si hay enmascaramiento y el tipo de cegamiento.

[6] Intervalo de confianza amplio compatible con diferentes niveles de riesgo o presencia y ausencia de riesgo

[7] No se proveen valores específicos sobre el número de eventos en cada uno de los brazos de tratamiento.

[8] A pesar de que el intervalo de confianza indica una misma dirección del efecto, el número de participantes es muy limitado y no hay datos sobre el número de eventos.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la clozapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Hartling 2012 (3) Abou-Setta 2012(4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.41 higher (0.14 to 0.69 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 12 a 29 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
2[5]	randomised trials	very serious[6,7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	23/87 (26.4%)	43/91 (47.3%)	RR 0.52 (0.22 to 1.23)	23 fewer per 100 (from 37 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Tasa de remisión (follow-up mean 29 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	1/34 (2.9%)	7/37 (18.9%)	RR 0.16 (0.02 to 1.2)	16 fewer per 100 (from 19 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 29 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[10]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1[5]	randomised	serious[11]	no serious	no serious	serious[12]	reporting	34	37	-	MD 0.60	⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials		inconsistency	indirectness		bias[13,14]				higher (0.13 to 1.37 higher)	VERY LOW	
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	-[15]	37.5%[16]	OR 1.68 (0.89 to 3.17)[4]	13 more per 100 (from 3 fewer to 28 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 10 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
5[17]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[18]	none	40/362 (11%)	40/357 (11.2%)	RR 1.00 (0.66 to 1.5)	0 fewer per 100 (from 4 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[19]	none	-[15]	5%	OR 14.07 (1.67 to 118.73)[4]	38 more per 100 (from 3 more to 81 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[20]	none	0	-	-	SMD 0.70 lower (1.22 to 0.19 lower)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan sedación durante el tratamiento)												
7[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[21]	none	-[15]	40%	OR 0.55 (0.23 to 1.3)[4]	132 fewer per 1000 (from 267 fewer to 64 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síndrome metabólico (follow-up mean 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/36 (11.1%)	15/37 (40.5%)	RR 0.27 (0.1 to 0.75)	30 fewer per 100 (from 10 fewer to 36	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
										fewer)		
Efectos adversos: disquinesia tardía (follow-up mean 22 years; assessed with: Número de eventos)												
1[5]	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none[22]	14/152 (9.2%)	1%	RR 34.50 (2.07 to 573.55)	33 more per 100 (from 1 more to 100 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: agranulocitosis (follow-up 14 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[23]	randomised trials	no serious risk of bias[2,24]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	0/255 (0%)	0%	RR 0.20 (0.02 to 1.66)[25]	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[23]	randomised trials	serious[6,24]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[26]	-[15]	0.1%	RR 0.12 (0.01 to 2.15)[25,27]	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Muerte (follow-up Duración de la prescripción [28]; assessed with: Número de muertes durante el tratamiento)												
1[17]	observational studies	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[29]	none	235/41295 (0.57%)	24/8330 (0.29%)	RR 1.98 (1.3 to 3)[30]	0 more per 100 (from 0 more to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 ----- En el apéndice 3 reportan 9 estudios incluidos para esta comparación con un total de 440 sujetos, en los resultados del meta-análisis incluyeron sólo 7 estudios con 364 sujetos, se tomas este último dato para el registro de resultados

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con métodos no claros de aleatorización, enmascaramiento o cegamiento.

[3] El intervalo de confianza, a pesar de indicar la misma dirección del efecto, es consistente con menor beneficio discreto o mucho menor beneficio con la intervención.

[4] n: 364 tomado de apéndice 8

[5] Evidencia de Abou-Setta 2012 y/o Hartling 2012

[6] No es claro los métodos de enmascaramiento y cegamiento de los pacientes.

[7] Uno de los estudios tiene alto riesgo de sesgo

[8] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y daños con la intervención

[9] Estudio realizado por la industria farmacéutica.

[10] Clinical Global Impression - Severity

[11] Un estudios con alto riesgo de sesgo y los otros con riesgo no claro, fallas en aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto o no AIT

[12] Intervalo de confianza amplio consistente poco o mucho beneficio a favor de la comparación

[13] Un solo estudio

[14] Se sospecha por un solo estudio pequeño con resultados favorables a la comparación (Clozapina)

[15] No hay datos específicos sobre el número de eventos para cada brazo del estudio.

[16] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[17] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[18] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[19] Intervalo de confianza extremadamente amplio consistente con riesgo discreto y muy importante con la intervención.

[20] Intervalo de confianza amplio que, aunque indica la misma dirección del efecto, es consistente con un efecto muy discreto y muy importante de la intervención.

[21] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y mayor riesgo con la intervención

[22] Tamaño del efecto muy grande riesgo de desarrollar disquinesia 34 veces más con el haloperidol

[23] Evidencia de NICE 82

[24] Aunque existen riesgos por fallas la aleatorización, enmascaramiento y cegamiento, esta es una condición de carácter idiosincrático asociado al uso de medicamentos. Es un desenlace duro.

[25] Recalculado de NICE 82 por cambio de dirección de la comparación y combinando de los estudios de Rosenheck 1997 y Volovka 2002 reportados en NICE 82 y en Abou-Setta 2012.

[26] Se encontró un solo estudio que reportaba este desenlace para esta comparación

[27] n: 77

[28] Duración de la prescripción-No especificado

[29] Intervalo de confianza amplio

[30] Riesgo ajustado en el estudio de Hennessy 2002 por edad, sexo y estado CLO frente al HAL RR 0,8 IC95% (0.5; 1,2) (NO SIGNIFICATIVO)

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la olanzapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad? Parte uno

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.17 higher (0.1 to 0.24 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/1232 (0%)[4]	36%[5]	OR 1.58 (1.18 to 2.12)	11 more per 100 (from 4 more to 18 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[4]	15.6%[5]	OR 4.79 (3.08 to 7.45)[3]	31 more per 100 (from 21 more to 42 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.72 lower (0.96 to 0.48 lower)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	-[4]	27.1%[5]	OR 1.22 (1 to 1.47)[3]	4 more per 100 (from 0 more to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.56 higher (0.38 to 0.74 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: prolongación del intervalo QT (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia del cambio en el intervalo entre los grupos de tratamiento; Better indicated by lower values)												
11[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0	-	-	SMD 0.20 lower (0.35 to 0.04 lower)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Leucht 2013 -- En el apéndice 3 reportan 14 estudios incluidos con esta comparación con un total de 3504 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 11 estudios con 3202 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Gran parte de los estudios incluidos cuentan con alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento. La mayoría de los estudios cuentan con métodos no claros de aleatorización, cegamiento o enmascaramiento.

[3] n: 3202 reportados en el apéndice 8

[4] No hay datos sobre el número de eventos para cada brazo de tratamiento.

[5] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[6] Intervalo de confianza amplio consistente con ningún efecto de la intervención y mayor riesgo con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la olanzapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad? Parte dos

Bibliografía: Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012(4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de respuesta (follow-up <6 a 104 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
14[1]	randomised trials	serious[2]	serious[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	747/1606 (46.5%)	1312/2493 (52.6%)	RR 0.86 (0.78 to 0.96)	7 fewer per 100 (from 2 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: síntomas positivos (measured with: PANNS subescala síntomas positivos; Better indicated by lower values)												
14[1]	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	1355	2387	-	MD 0.43 higher (0.22 lower to 1.08 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta: síntomas negativos (measured with: PANNS subescala síntomas negativos; Better indicated by higher values)												
14[1]	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1355	2387	-	MD 1.06 higher (0.46 to 1.67 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de remisión (follow-up 6 a 104 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
3[1]	randomised trials	serious[2,5]	serious[6]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[7]	89/291 (30.6%)	133/291 (45.7%)	RR 0.65 (0.45 to 0.94)	16 fewer per 100 (from 3 fewer to 25 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 16 a 104 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[8]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	0	-	-	MD 0.20 higher (0.07 to 0.32 higher)[11]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 a 104 weeks; assessed with: Número de eventos)												
21[1]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[12]	238/2082 (11.4%)	197/3269 (6%)	RR 1.87 (1.55 to	5 more per 100 (from 3	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
									2.27)	more to 8 more)		
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up <6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el evento)												
14[1]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	486/1851 (26.3%)	286/3180 (9%)	RR 3.11 (2.43 to 3.98)	19 more per 100 (from 13 more to 27 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up <6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el evento)												
8[1]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	reporting bias[14]	48/780 (6.2%)	12/1364 (0.88%)	RR 5.01 (2.7 to 9.28)	4 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up <6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el evento)												
8[1]	randomised trials	serious[9]	serious[10]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14]	161/564 (28.5%)	49/719 (6.8%)	RR 4.28 (2.49 to 7.35)	22 more per 100 (from 10 more to 43 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: diabetes mellitus (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de casos)												
1[1]	randomised trials	serious[15]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	3/31 (9.7%)	4/35 (11.4%)	RR 0.85 (0.21 to 3.46)	2 fewer per 100 (from 9 fewer to 28 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: obesidad o sobrepeso (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el evento)												
2[1]	randomised trials	serious[16]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14]	-	10%	RR 0.35 (0.21 to 0.58)[17,18]	7 fewer per 100 (from 4 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síndrome metabólico (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos - criterios específicos de cada estudio)												
1[1]	randomised trials	serious[15]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[19]	none	5/67 (7.5%)	14/72 (19.4%)	RR 0.38 (0.06 to 2.51)	12 fewer per 100 (from 18 fewer to 29 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: disquinesia tardía (follow-up mean 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	5/219 (2.3%)	0/234 (0%)	RR 11.75 (0.65 to 211.26)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio durante el estudio)												
1[1]	randomised trials	serious[20]	no serious inconsistency[21]	no serious indirectness	very serious[19]	reporting bias[22]	-[23]	1%	RR 3.13 (0.13 to 75.92)	2 more per 100 (from 1 fewer to 75 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Abou-Setta 2012 y/o Hartling 2012

[2] Riesgo no claro de sesgo en 9 estudios, en análisis de sensibilidad disminuye la heterogeneidad y favorece a la olanzapina

[3] En el forest plot se aprecia una diferencia de algunos estudios. I2 > 50%

[4] Según información del GRADE de AHRQ.

[5] Hay dos estudios con alto riesgo de sesgo y uno con riesgo no claro

[6] Hay heterogeneidad estadística significativa, la cual se explica por uno de los estudios

[7] Hay pocos estudios que reportan este desenlace y la respuesta es favorable a uno de los medicamentos

[8] Clinical Global Impression - Severity

[9] Varios estudios con alto riesgo de sesgo, y los otros con riesgo no claro, fallas en aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto, no AIT.

[10] I cuadrado = 50%

[11] n: 3543

[12] Egger's test (p = 0.02) y funnel plot con asimetría

[13] Intervalo de confianza amplio compatible con diferentes niveles de riesgo

[14] Reportado en pocos estudios, a pesar de la gran cantidad de ECAs realizados para esta comparación

[15] Uno de los dos estudios tiene alto riesgo de sesgo.

[16] Alto riesgo de sesgo por seguimiento incompleto en los estudios, en uno de ellos aleatorización y enmascaramiento no claro.

[17] n: 274

[18] Gran tamaño del efecto

[19] Intervalo de confianza compatible con presencia y ausencia de riesgo

[20] No presentan detalles de asignación, enmascaramiento y cegamiento. No reportan fuente de financiación.

[21] Un solo estudio

[22] Solo un estudio reporta este desenlace para esta comparación

[23] No hay reporte de datos para cada brazo

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la quetiapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012(4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.09 lower (0.23 lower to 0.06 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 3 a 104 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
6[4]	randomised trials	serious[5]	very serious[6]	no serious indirectness	serious[7]	none	275/611 (45%)	370/810 (45.7%)	RR 0.99 (0.76 to 1.3)	0 fewer per 100 (from 11 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Tasa de remisión (follow-up mean 12 months; assessed with: Número de eventos)												
1[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	17/103 (16.5%)	24/104 (23.1%)	RR 0.72 (0.41 to 1.25)	6 fewer per 100 (from 14 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 6 a 52 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[8]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
4[4]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none[11,12]	527	726	-	MD 0.23 lower (0.42 to 0.04 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	-[14]	37.8%[15]	OR 1.72 (1.01 to 2.93)[3]	133 more per 1000 (from 2 more to 262 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up mean 6 a 104 weeks; assessed with: Número de eventos)												
8[4]	randomised trials	serious[16]	serious[17]	serious[18]	serious[19]	none	56/678 (8.3%)	33/881 (3.7%)	RR 1.98 (0.79 to 4.96)	4 more per 100 (from 1 fewer to 15 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[14]	9.5%[15]	OR 5.08 (3.02 to 8.55)[3]	253 more per 1000 (from 146 more to 378 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron el efecto)												
5[4]	randomised trials	serious[20]	serious[21]	serious[18]	no serious imprecision	none	119/626 (19%)	39/828 (4.7%)	RR 3.51 (1.84 to 6.72)[22]	12 more per 100 (from 4 more to 27 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron el efecto)												
3[4]	randomised trials	serious[20]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[19]	none	-[14]	10%	RR 3.94 (0.79 to 19.7)[23]	29 more per 100 (from 2 fewer to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron el efecto)												
3[4]	randomised trials	serious[24]	serious[25]	no serious indirectness	serious[19,26]	none	-[14]	10%	RR 4.04 (1.97 to 8.26)[23,27]	30 more per 100 (from 10 more to 73 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[26]	none	0	-	-	SMD 0.35 lower (0.51 to 0.19 lower)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	-[14]	16.8%[15]	OR 0.79 (0.34 to 1.85)[3]	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.52 higher (0.36 to 0.69 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: prolongación del intervalo QT (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia del cambio en el intervalo entre los grupos de tratamiento; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.04 higher (0.29 lower to 0.38 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Leucht 2013 --- En el apéndice 3 reportan 5 estudios incluidos con esta comparación con un total de 899 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 4 estudios con 792 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Ninguno de los estudios incluidos cuenta con métodos claros de aleatorización, enmascaramiento ni cegamiento. Estudios con alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento.

[3] n: 792 tomado del apéndice 8

[4] Evidencia de Abou-Setta 2012 y Hartling 2012

[5] Patrocinada en su totalidad por industria farmacéutica. No es clara la aleatorización.

[6] heterogeneidad I2 = 77%. Pacientes con diferentes pronósticos, marcada variabilidad en el seguimiento de los pacientes

[7] Intervalo de confianza amplio, consistente con beneficios y daños con la intervención.

[8] Clinical Global Impression - Severity

[9] Alto riesgo de sesgo en dos estudios, riesgo no claro en los otros dos

[10] Intervalo de confianza amplio consistente poco o mucho beneficio a favor de la comparación

[11] Un solo estudio

[12] Se sospecha por un solo estudio pequeño con resultados favorables a la comparación (Clozapina)

[13] Intervalo de confianza amplio, consistente con ningún efecto y mayor riesgo con la intervención.

[14] No hay datos específicos sobre el número de eventos en cada uno de los brazos de estudio.

[15] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[16] Varios estudios con alto riesgo de sesgo, y los otros con riesgo no claro, fallas en aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto, no AIT

[17] I2: 73%

[18] Uno de los estudios incluidos es de pacientes con TAB I

[19] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[20] Incluye dos estudios abiertos, riesgos no claros en aleatorización

[21] I2 = 68%

[22] n: 1454

[23] n: 965

[24] Incluye un estudio abierto, riesgo no claro de asignación

[25] I2: 53%

[26] Intervalo de confianza amplio que, a pesar de indicar la misma dirección del efecto, es consistente con un efecto discreto y al mismo tiempo importante con la intervención.

[27] n: 517

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la risperidona para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012(4) NICE 82 (2)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.17 higher (0.01 to 0.33 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Respuesta: tasa de respuesta (follow-up 4 a 104 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
16[4]	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[7]	reporting bias[8]	640/1096 (58.4%)	1400/2357 (59.4%)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	4 fewer per 100 (from 8 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de remisión (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	28/87 (32.2%)	36/92 (39.1%)	RR 0.84 (0.56 to 1.24)	6 fewer per 100 (from 17 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 6 a 52 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[9]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
8[4]	randomised trials	serious[10]	serious[11]	no serious indirectness	serious[12]	none[13,14]	0	-	-	MD 0.07 higher (0.11 lower to 0.25 higher)[15]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[16]	29.4%[17]	OR 1.54 (1.25 to 1.9)[3]	10 more per 100 (from 5 more to 15 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 a 104 weeks; assessed with: Número de eventos)												
23[18]	randomised trials	serious[19]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[20]	none	179/1676 (10.7%)	231/2745 (8.4%)	RR 1.27 (1.04 to 1.55)	2 more per 100 (from 0 more to 5 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	32.3%[17]	OR 2.08 (1.54 to 2.82)[3]	175 more per 1000 (from 101 more to 251 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up 4 a 52 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron el efecto)												
7[4]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[21]	74/275 (26.9%)	50/344 (14.5%)	RR 1.79 (1.31 to 2.24)[22]	11 more per 100 (from 5 more to 18 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up 8 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentaron el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
3[4]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[21]	-[16]	5%	RR 1.01 (0.41 to 2.5)	0 more per 100 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.15 lower (0.44 lower to 0.14 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	-[16]	7.6%[17]	OR 1.20 (0.65 to 2.21)[3]	14 more per 1000 (from 25 fewer to 78 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
16[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[23]	none	0	-	-	SMD 0.32 lower (0.68 lower to 0.03 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Efectos adversos: disquinesia tardía (follow-up 8 weeks; assessed with: AIMS[24])												
1[25]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[13]	no serious indirectness	very serious[26]	none	1/31 (3.2%)	1/31 (3.2%)	RR 1.00 (0.07 to 15.28)	0 fewer per 100 (from 3 fewer to 46 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Muerte (assessed with: Número de eventos)												
1[4]	observational studies	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[27]	none	235/41295 (0.57%)	74/22057 (0.34%)	RR 1.70 (1.31 to 2.2)	0 more per 100 (from 0 more to 0 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 --En el apéndice 3 reportan 22 estudios incluidos con esta comparación con un total de 2303 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 16 estudios con 1795 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Ninguno de los estudios cuenta métodos claros de aleatorización, enmascaramiento o cegamiento (y en varios estudios no hay claridad sobre los métodos de ninguno de los tres aspectos).

Algunos de los estudios incluidos cuentan con alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento.

[3] n: 1795 sujetos

[4] Evidencia de Abou-Setta 2012 y Hartling 2012

[5] No es claro la aleatorización. Financiación por múltiples empresas farmacéuticas.

[6] Tres estudios con alto riesgo de sesgo, los otros 13 con riesgo no claro

[7] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención

[8] Correlación de Begg's rank (p = 0.03), Egger's (p = 0.006), funnel plot asimétrico y estudios más pequeños favorecen a la Risperidona

[9] Clinical Global Impression - Severity

[10] Alto riesgo de sesgo en varios estudios por ser abiertos, además en varios no fue clara la aleatorización, enmascaramiento y cegamiento. Además algunos tienen seguimiento incompleto

[11] Heterogeneidad alta I2: 62%, dos estudios con respuestas favorables cada uno a uno de los medicamentos

[12] Intervalo de confianza amplio consistente poco o mucho beneficio a favor de la comparación

[13] Un solo estudio

[14] Se sospecha por un solo estudio pequeño con resultados favorables a la comparación (Clozapina)

[15] n: 2348

[16] No hay datos sobre el número de eventos para cada brazo de estudio.

[17] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[18] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[19] Varios estudios con alto riesgo de sesgo, y los otros con riesgo no claro, fallas en aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto, no AIT

[20] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[21] A pesar de la gran cantidad de estudios que evalúan esta comparación, pocos reportan este desenlace

[22] n: 619

[23] Intervalo de confianza amplio consistente con mayor riesgo o ningún efecto de la intervención en comparación con el control.

[24] Escala de Movimientos Involuntarios Anormales

[25] Evidencia de NICE 82

[26] Intervalo de confianza muy amplio compatible con riesgo muy grande a favor y en contra de la intervención

[27] Intervalo de confianza amplio

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la ziprasidona para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía Leucht 2013 (1) Hartling 2012(3)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.10 lower (0.26 lower to 0.06 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 2 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
6[5]	randomised trials	very serious[6]	serious[7]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	250/482 (51.9%)	489/801 (61%)	RR 0.82 (0.64 to 1.04)	11 fewer per 100 (from 22 fewer to 2 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Tasa de remisión (follow-up 7 a 42 months; assessed with: Número de eventos)												
3[5]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	99/407 (24.3%)	199/678 (29.4%)	RR 0.89 (0.71 to 1.12)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up 6 a 52 weeks; measured with: Cambio en el puntaje promedio del CGI-S[10]; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
4[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none[12,13]	411	732	-	MD 0.00 higher (0.26 lower to 0.26 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	-[14]	45.7%[15]	OR 1.01 (0.73 to 1.4)[4]	2 more per 1000 (from 76 fewer to 84 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandono por efectos adversos (follow-up 1 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
6[16]	randomised trials	very serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[17]	none	195/1152 (16.9%)	277/1883 (14.7%)	RR 1.73 (1.3 to 2.32)	11 more per 100 (from 4 more to 19 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[14]	21.3%[15]	OR 5.25 (3.71 to 7.43)[4]	37 more per 100 (from 29 more to 45 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
6[16]	randomised trials	serious[6]	serious[18]	serious[19]	serious[20]	none	172/744 (23.1%)	0%	RR 1.58 (1 to 2.5)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
3[16]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	serious[19]	no serious imprecision	reporting bias[21]	-[14]	10%	RR 2.19 (1.34 to 3.6)[22]	12 more per 100 (from 3 more to 26 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up 12 months; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[16]	randomised trials	serious[23]	no serious inconsistency[12]	no serious indirectness	serious	reporting bias[21]	-[14]	10%	RR 1.81 (0.95 to 3.46)[22,24]	8 more per 100 (from 1 fewer to 25 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.08 lower (0.28 lower to 0.12 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 6 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[25]	none	-[4,14]	15.9%[15]	OR 0.66 (0.41 to 1.07)	5 fewer per 100 (from 9 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.39 higher (0.23 to 0.56 higher)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: prolongación del intervalo QT (follow-up 4 a 6 weeks; measured with: Diferencia del cambio en el intervalo entre los grupos de tratamiento; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.35 lower (0.49 to 0.21 lower)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: disquinesia tardía (follow-up 28 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[5]	randomised trials	serious[26]	no serious inconsistency[12]	no serious indirectness	very serious[27]	reporting bias[21]	-[14]	0.1%	RR 4.84 (0.23 to 9.93)[22,24]	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Muerte (follow-up 2-3 days; assessed with: Número de eventos)												
1[16]	randomised trials	no serious risk of bias[28]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[25]	none	0/27 (0%)[14]	0%	Diferencia de riesgos 0 (-0.07 to 0.07)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 --- En el apéndice 3 reportan 5 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1586 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 3 estudios con 762 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Ninguno de los estudios cuenta con métodos claros de cegamiento. Los métodos de enmascaramiento son dudosos en dos de los estudios. Los tres estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con algún beneficio y ningún beneficio con la intervención.

[4] n: 762 sujetos

[5] Evidencia de Hartling 2012 y Abou-Setta 2012

[6] La mayoría de los estudios tienen alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento y seguimiento incompleto, uno tiene alto riesgo en aleatorización.

[7] Heterogeneidad alta I2: 80% explicada por diferencias en las poblaciones, en los tiempos de seguimiento, en las fuentes de financiación, en los análisis de sensibilidad la heterogeneidad disminuye y se encuentran o resultados de no diferencia o a favor de la ziprasidona

[8] Riesgo de sesgo, no es claro aleatorización. Estudios patrocinados por la industria.

[9] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[10] Clinical Global Impression - Severity

[11] Intervalo de confianza amplio consistente efecto a favor y en contra

[12] Un solo estudio

[13] Se sospecha por un solo estudio pequeño con resultados favorables a la comparación

[14] No hay datos sobre el número de eventos para cada uno de los brazos de estudio.

[15] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[16] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[17] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[18] I2 = 80%, poblaciones diferentes y seguimientos diferentes

[19] Uno de los estudios incluidos reporta los efectos en pacientes con Trastorno Bipolar

[20] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo nulo y mayor riesgo con la intervención

[21] Este desenlace es reportado en pocos estudios, se sospecha reporte selectivo

[22] n: 1102

[23] Estudio abierto, no fue claro el enmascaramiento

[24] n: 185

[25] Intervalo de confianza amplio consistente con protección y casi ningún beneficio con la intervención.

[26] Estudio pseudoaleatorizado, el enmascaramiento, ni el cegamiento fueron claros, tampoco es claros si el seguimiento fue completo

[27] Intervalo de confianza muy amplio compatible con un riesgo muy alto a favor y en contra de la intervención

[28] Aunque el estudio no fue ciego, esto no es relevante para el desenlace

Amisulprida comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?[1]

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Komossa 2010 (7)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 8 a 24 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
5[2]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	327[4]	321[4]	-	SMD 0.03 lower (0.38 lower to 0.33 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con CGI mayor que mucho mejor o una disminución mayor del 50% en la escala de evaluación de síntomas[6])												
4[7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	183/330 (55.5%)	227/394 (57.6%)	RR 0.97 (0.85 to 1.11)[6]	2 fewer per 100 (from 9 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Estado global: no cambio clínicamente importante (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que no tienen un cambio clínicamente importante en el estado global como lo definieron en cada estudio[6])												
3[7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	111/260 (42.7%)	112/254 (44.1%)	RR 0.91 (0.7 to 1.19)	4 fewer per 100 (from 13 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento psicosocial (follow-up 24 weeks; measured with: SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment scale); range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	182[11]	180[12]	-	MD 0.20 higher (10.54 lower to 10.94 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 8 a 24 weeks; assessed with: Número de abandonos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
5[2]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	0/327 (0%)[4,14]	36%[15]	OR 0.97 (0.64 to 1.47)[5]	1 fewer per 100 (from 10 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL[16]
Abandono por efectos adversos (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
4[7]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	31/330 (9.4%)	35/394 (8.9%)	RR 1.19 (0.74 to 1.92)	2 more per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Síntomas extrapiramidales (SEP) (follow-up 24 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17]	reporting bias[18]	26/189 (13.8%)[14]	17/188 (9%)	RR 1.52 (0.85 to 2.71)	5 more per 100 (from 1 fewer to 15 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up 24 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
2[7]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17,19]	reporting bias[18]	2/189 (1.1%)	0/188 (0%)	RR 0.66 (0.36 to 1.21)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[17]	reporting bias[18]	12/259 (4.6%)	33/328 (10.1%)	RR 4.97 (0.24 to 102.91)	40 more per 100 (from 8 fewer to 100 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up 24 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
2[7]	randomised trials	serious[20]	serious[21]	no serious indirectness	very serious[17]	reporting bias[18]	13/259 (5%)	4/328 (1.2%)	RR 3.60 (0.42 to 31.12)	3 more per 100 (from 1 fewer to 37 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Disquinesia tardía (follow-up 36 months; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto durante el seguimiento)												
1[22]	observational studies	serious[23]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/159 (6.9%)	92/2701 (3.4%)	OR 1.08 (0.5 to 2.3)[24]	0 more per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 8 a 24 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
5[2]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3,25]	none	327[4]	321	-	SMD 0.52 lower (0.85 to 0.19 lower)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal (follow-up 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[18]	39/189 (20.6%)	66/188 (35.1%)	RR 0.59 (0.42 to 0.83)	14 fewer per 100 (from 6 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 8 a 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
5[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[26]	none	0/327 (0%)[4,14]	27.1%[27]	OR 0.24 (0.01 to 5.21)[5]	189 fewer per 1000 (from 267 fewer to 388 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: diabetes (follow-up 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[25]	reporting bias[18]	0/189 (0%)	1/188 (0.53%)	RR 0.33 (0.01 to 8.09)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 8 a 24 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
5[2]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[19]	none	327[4]	321	-	SMD 0.44 higher (0.19 to 0.69 higher)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[7]	randomised trials	serious[20]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[17]	reporting bias[18]	0/70 (0%)	1/140 (0.71%)	RR 0.66 (0.03 to 16.04)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[7]	randomised trials	serious[20]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[25]	reporting bias[18]	0/70 (0%)	1/140 (0.71%)	RR 0.66 (0.03 to 16.04)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[25]	none	0/189 (0%)	1/188 (0.53%)	RR 0.33 (0.01 to 8.09)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Muerte causas naturales (follow-up 24 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que fallecieron por causas naturales)												
1[7]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[25]	none	1/189 (0.53%)	0/188 (0%)	RR 2.98 (0.12 to 72.79)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] El estudio de Leucht 2013 incluye los artículos citados por Rummel 2010

[2] Evidencia de Leucht 2013

[3] El intervalo de confianza cruza el 0, y es compatible con un efecto pequeño a favor y en contra de la intervención

[4] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[5] n: 622 sujetos reportado en apéndice 8.

[6] Recalculado del estudio de Komossa 2010 - Amisulprida

[7] Evidencia de Komossa 2010 Amisulprida

[8] Algunos estudios con sesgo no claro de selección y alto riesgo de desgaste, reporte selectivo y otros sesgos

[9] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra

[10] Hay 46 estudios en espera de evaluación que no fueron considerados en la revisión sistemática, estos podrían cambiar las conclusiones

[11] Promedio: -30 DS (54.3)

[12] Promedio: -30.2 DS(49.5)

[13] El OR cruza el 1 y es compatible con riesgo a favor y en contra con la intervención

[14] El estudio no reporta el número de eventos.

[15] Leucht 2009 comparaciones contra placebo

[16] Estudio de Soares 2013 incluye los estudios citados por Leucht 2013

[17] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra con la intervención

[18] Reporte selectivo de efectos adversos en otros ensayos

[19] Tamaño del efecto compatible con un efecto pequeño y moderado

[20] Riesgo de sesgo por seguimiento incompleto de un estudio

[21] I cuadrado = 61%

[22] Evidencia de Novick 2009

[23] Alto riesgo de selección, por abandono y de detección

[24] Regresión logística GEE (generalised estimating equation)

[25] Intervalo de confianza amplio compatible con un tamaño del efecto grande y pequeño a favor de la intervención

[26] Intervalo de confianza amplio.

[27] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Komossa 2010 (7)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 24 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	315[3]	309	-	SMD 0.05 higher (0.21 lower to 0.11 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con CGI mayor que mucho mejor o una disminución mayor del 50% en la escala de evaluación de síntomas[5])												
3[6]	randomised trials	serious[7]	serious[8]	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	165/290 (56.9%)	144/296 (48.6%)	RR 1.12 (0.87 to 1.43)[5]	6 more per 100 (from 6 fewer to 21 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	
Estado global: no cambio clínicamente importante (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que no tienen un cambio clínicamente importante en el estado global como lo definieron en cada estudio)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
3[6]	randomised trials	serious[7]	serious[8]	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	111/290 (38.3%)	136/296 (45.9%)	RR 0.89 (0.65 to 1.23)	5 fewer per 100 (from 16 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Funcionamiento psicosocial (follow-up 24 weeks; measured with: SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment scale); range of scores: 1-100; Better indicated by lower values)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	143	148	-	MD 2.31 lower (5.9 lower to 1.28 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el tratamiento)												
4[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[11]	none	0/315 (0%)[3,12]	29.4%[13]	OR 1.81 (0.38 to 8.78)[4]	14 more per 100 (from 16 fewer to 49 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
4[6]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none[10]	38/314 (12.1%)	35/308 (11.4%)	RR 1.08 (0.7 to 1.65)	1 more per 100 (from 3 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (SEP) (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Uso de medicamentos Anti-Parkinsonianos)												
4[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	0/315 (0%)[3,12]	32.3%[13]	OR 1.04 (0.42 to 2.58)[4]	1 more per 100 (from 16 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
3[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	reporting bias[14]	50/290 (17.2%)	64/296 (21.6%)	RR 0.80 (0.58 to 1.11)	4 fewer per 100 (from 9 fewer to 2 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - parkinsonismo (follow-up 8 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	reporting bias[14]	34/267 (12.7%)	40/271 (14.8%)	RR 0.88 (0.51 to 1.51)	2 fewer per 100 (from 7 fewer to 8 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 a 26 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	315[3]	309	-	SMD 0.31 lower (0.48 to 0.13 lower)[4]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	reporting bias[14]	18/152 (11.8%)	32/158 (20.3%)	RR 0.58 (0.34 to 1)	9 fewer per 100 (from 13 fewer to 0 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
4[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	0/315 (0%)[3,12]	7.6%[13]	OR 0.72 (0.301 to 1.76)[4]	20 fewer per 1000 (from 52 fewer to 50 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QT (follow-up 6 a 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[15]	reporting bias[14]	0/138 (0%)[12]	0/138 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[15,16]	reporting bias[14]	0/152 (0%)	1%	RR 0.00 (0 to 0)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[15]	none	2/152 (1.3%)	1/158 (0.63%)	RR 2.08 (1.19 to 22.69)	1 more per 100 (from 0 more to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Muerte causas naturales (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[15]	none	1/152 (0.66%)	0/158 (0%)	RR 3.12 (0.13 to 75.94)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] El intervalo de confianza cruza el 0.

[3] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[4] n: 544 sujetos reportados en el apéndice 8

[5] Recalculado del estudio de Komossa 2010 - Amisulprida

[6] Evidencia de Komossa 2010 - Amisulprida

[7] No presentan detalles de aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto en algunos estudios.

[8] I cuadrado mayor del 50%

[9] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra

[10] Hay 46 estudios en espera de evaluación que no fueron considerados en la revisión sistemática, estos podrían cambiar las conclusiones

[11] El intervalo de confianza es amplio y compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención.

[12] El estudio no reporta el número de eventos

[13] Leucht 2009 comparaciones contra placebo

[14] Hay reporte selectivo de desenlaces relacionados con efectos adversos en otros estudios

[15] Intervalo de confianza amplio compatible con un tamaño del efecto grande y pequeño a favor de la intervención

[16] Tamaño de la muestra muy pequeño para detectar el efecto

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Komossa 2010 (7)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 12 weeks; measured with: PANSS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[4]	none[5]	63	56	-	SMD 0.15 lower (0.51 lower to 0.21 higher)[6]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con una disminución mayor del 50% en la escala de evaluación de síntomas[6])												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[4]	none[5]	8/63 (12.7%)	5/60 (8.3%)	RR 1.52 (0.43 to 4.4)[6]	4 more per 100 (from 5 fewer to 28 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado global: no cambio clínicamente importante (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que no tienen un cambio clínicamente importante en el estado global con CGI)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[4]	none[5]	34/63 (54%)	36/60 (60%)	RR 1.60 (0.49 to 1.22)	36 more per 100 (from 31 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonan el estudio tempranamente por cualquier motivo)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[4]	none[5]	13/63 (20.6%)	18/60 (30%)	RR 0.69 (0.37 to 1.28)	9 fewer per 100 (from 19 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonan el estudio por efectos adversos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[7]	none[5]	4/63 (6.3%)	3/60 (5%)	RR 1.27 (0.3 to 5.44)	1 more per 100 (from 4 fewer to 22 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 12 weeks; assessed with: Uso de antiparkinsonianos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[7]	none[5]	13/63 (20.6%)	21/60 (35%)	RR 0.59 (0.33 to 1.07)	14 fewer per 100 (from 23 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												

1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[7]	none[5]	2/63 (3.2%)	3/60 (5%)	RR 0.63 (0.11 to 3.67)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 13 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - parkinsonismo (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[7]	none[5]	1/63 (1.6%)	6/60 (10%)	RR 0.16 (0.02 to 1.28)	8 fewer per 100 (from 10 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[7]	none[5]	11/63 (17.5%)	5/60 (8.3%)	RR 2.10 (0.77 to 5.67)	9 more per 100 (from 2 fewer to 39 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[7]	none[5]	6/63 (9.5%)	2/60 (3.3%)	RR 2.86 (0.6 to 13.61)	6 more per 100 (from 1 fewer to 42 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QT (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[8]	none[5]	0/63 (0%)	0/60 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Komossa 2010

[2] No presentan detalles de aleatorización y cegamiento, seguimiento incompleto (análisis de última evaluación).

[3] Un solo estudio

[4] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención.

[5] Hay 46 estudios en espera de evaluación que no fueron considerados en la revisión sistemática, estos podrían cambiar las conclusiones

[6] Recalculado del estudio de Komossa 2010 - Amisulprida

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención.

[8] Tamaño de la muestra muy pequeño para detectar el efecto

Aripiprazol comparado con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Khanna 2013(8).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
4[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.22 higher (0.12 to 0.33 higher)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que disminuyeron su puntaje del PANSS en 30% o más.)												
1[6]	randomised trials	no serious risk of bias[7,8]	no serious inconsistency[9]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	109/285 (38.2%)	132/281 (47%)	RR 0.81 (0.67 to 0.99)[11]	9 fewer per 100 (from 0 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Remisión: NO Remisión - (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos sin remisión definida en el estudio)												
1[6]	randomised trials	no serious risk of bias[7,8]	no serious inconsistency[9]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	226/285 (79.3%)	161/281 (57.3%)	RR 1.38 (1.23 to 1.56)	22 more per 100 (from 13 more to 32 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Estado global: Cambio no clínicamente importante (follow-up 6 a 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos sin cambio clínicamente importante en CGI)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	247/511 (48.3%)	240/509 (47.2%)	RR 1.05 (0.95 to 1.17)	2 more per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: CGI mejoría (follow-up 26 weeks; measured with: CGI-I; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1[6]	randomised trials	no serious risk of bias[7,8]	no serious inconsistency[9]	no serious indirectness	serious[12]	reporting bias[10]	285	281	-	MD 0.10 higher (0.12 lower to 0.32 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	serious[13]	none	-[14]	36%[15]	OR 1.37 (0.96 to 1.95)[5]	8 more per 100 (from 1 fewer to 16 more)[16]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 26 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
4[6]	randomised trials	serious[17]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	reporting bias[10]	95/285 (33.3%)	79/281 (28.1%)	RR 1.20 (0.92 to 1.59)	6 more per 100 (from 2 fewer to 17 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: efectos extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Uso de antiparkinsonianos)												
4[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	very serious[13]	reporting bias[10,18]	-[14]	15.6%[15]	OR 1.18 (0.18 to 8.02)[5]	2 more per 100 (from 12 fewer to 44 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
3[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	reporting bias[10,18]	40/542 (7.4%)	26/553 (4.7%)	RR 1.56 (0.96 to 2.53)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up 26 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[6]	randomised trials	serious[19]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	reporting bias[10,18]	20/257 (7.8%)	26/272 (9.6%)	RR 0.82 (0.47 to 1.43)	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Cambio del peso corporal; Better indicated by lower values)												
4[1,2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[20]	none	0	-	-	SMD 0.63 lower (0.92 to 0.34 lower)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal (follow-up 26 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
3[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10,18]	41/542 (7.6%)	110/553 (19.9%)	RR 0.39 (0.28 to 0.54)[21]	12 fewer per 100 (from 9 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 26 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[6]	randomised trials	serious[3,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[13]	reporting bias[10,18]	20/441 (4.5%)	55/442 (12.4%)	RR 0.37 (0.23 to 0.6)	8 fewer per 100 (from 5 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 26 weeks; assessed with: Número de sujetos con prolactina anormalmente alta)												
1[6]	randomised trials	serious[8,22]	no serious inconsistency[9]	no serious indirectness	serious[13]	none	7/156 (4.5%)	27/161 (16.8%)	RR 0.27 (0.12 to 0.6)	12 fewer per 100 (from 7 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QT (follow-up 26 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7,19]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	reporting bias[10,18]	2/257 (0.78%)	8/111 (7.2%)	RR 0.31 (0.08 to 1.27)	5 fewer per 100 (from 7 fewer to 2 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Leucht 2013

[2] En el apéndice 3 reportan 5 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1798 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 4 estudios con 1491sujetos, se toma este último dato para el análisis

[3] Los estudios tienen riesgos no claros de sesgo de selección (por asignación aleatoria, enmascaramiento) y cegamiento, el de menor tamaño tiene alto riesgo de sesgo por seguimiento incompleto y otros riesgos de sesgo

[4] No presentan los forest plots para poder evaluar la inconsistencia, sin embargo los autores afirman que los estudios incluidos debían ser lo más homogéneos posibles con el propósito de realizar las comparaciones múltiples, en los análisis de inconsistencia del anexo no reportan inconsistencias para esta comparación

[5] n: 1491 sujetos reportados en el apéndice 8

[6] Khanna 2013

[7] Los estudios incluidos tienen riesgo de sesgo alto por cegamiento de desenlaces subjetivos, por abandono del estudio, reporte selectivo de desenlaces y no claro de enmascaramiento, y uno de aleatorización

[8] Riesgo no claro de sesgo de selección, detección y desempeño.

[9] No aplicable

[10] En el meta-análisis reportan 216 estudios en chino y 16 estudios en curso que no pudieron ser evaluados

[11] Recalculado de Khanna 2013

[12] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de beneficio

[13] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de riesgo

[14] No presentan el número de sujetos con el evento

[15] Leucht 2009 AP frente a placebo

[16] No es calculable

[17] Dos de los estudios incluidos fueron abiertos y tienen alto riesgo de sesgo detección y de selección, los otros el riesgo de sesgo no es claro.

[18] Reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios

[19] Algunos de los estudios incluidos tienen riesgo de sesgo alto de selección, detección y desempeño, otros tiene riesgo no claro.

[20] El intervalo de confianza cruza el cero (no diferencia pero los valores están en el rango de un efecto pequeño, no se considera inconsistente

[21] Gran tamaño del efecto

[22] Riesgo alto de sesgo por abandono del estudio

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 8 weeks; measured with: PANSS, BPRS puntaje total; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[3]	22	20	-	SMD 0.38 higher (0.24 lower to 1 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Tasa de suspensión del tratamiento por cualquier razón)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[3]	0/22 (0%)[4]	37.8%[5]	OR 0.98 (0.29 to 3.32)	5 fewer per 1000 (from 228 fewer to 291 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: efectos extrapiramidales (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Uso de antiparkinsonianos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[3]	0/22 (0%)[4]	9.5%[5]	OR 1.42 (0.21 to 9.52)	35 more per 1000 (from 73 fewer to 405 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up mean 8 weeks; measured with: Cambio del peso corporal; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[3]	22	20	-	SMD 0.56 lower (1.18 lower to 0.07 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Riesgo de sesgo por abandono del estudio y otros sesgos

[2] El intervalo de confianza es amplio y cruza la no diferencia entre las intervenciones

[3] Solo hay un estudio incluido, es posible sesgo de publicación

[4] No presentan el número de sujetos con el evento

[5] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Khanna 2013 (8)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	273[4]	154	-	SMD 0.09 higher (0.11 lower to 0.29 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: Cambio no importante clínicamente (follow-up 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos sin cambio clínicamente importante - definido en cada estudio)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[8]	99/251 (39.4%)	61/133 (45.9%)	RR 0.86 (0.68 to 1.09)	6 fewer per 100 (from 15 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	0/273 (0%)[4,10]	29.5%[11]	OR 1.11 (0.58 to 2.12)[5]	2 more per 100 (from 10 fewer to 18 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	24/251 (9.6%)	10/133 (7.5%)	RR 1.26 (0.62 to 2.56)	2 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana - Número de eventos)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	0/273 (0%)[4,10]	18%[13]	OR 0.42 (0.19 to 0.93)[5]	10 fewer per 100 (from 1 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[14]	41/251 (16.3%)	18/139 (12.9%)	RR 0.64 (0.09 to 4.62)	5 fewer per 100 (from 12 fewer to 47 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP distonía (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14]	4/202 (2%)	14/99 (14.1%)	RR 0.14 (0.05 to 0.41)[15]	12 fewer per 100 (from 8 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP parkinsonismo (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[16]	reporting bias[14]	7/202 (3.5%)	0/99 (0%)	RR 7.39 (0.43 to 128.08)[15]	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17]	none	273[4]	154	-	SMD 0.13 lower (0.33 lower to 0.07 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
2[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[14]	24/251 (9.6%)	15/139 (10.8%)	RR 0.83 (0.45 to 1.54)	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 6 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	0/273 (0%)[4,10]	13%[18]	OR 0.78 (0.38 to 1.59)[5]	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Niveles séricos de prolactina; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[19]	none	273[4]	154	-	SMD 1.76 lower (2.72 to 0.8 lower)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14,20]	7/202 (3.5%)	90/99 (90.9%)	RR 0.04 (0.02 to 0.08)[15]	87 fewer per 100 (from 84 fewer to 89 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[21]	none	273[4]	154	-	SMD 0.30 lower (0.52 to 0.08 lower)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Leucht 2013

[2] En los estudios hay riesgo alto de sesgo por abandono del estudio, riesgos no claros en enmascaramiento y cegamiento de los desenlaces subjetivos y riesgo de otros sesgos

[3] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con beneficio o ausencia de este.

[4] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[5] n: 413 sujetos reportados en apéndice 8

[6] Khanna 2013

[7] Los estudios incluidos tienen riesgo de sesgo alto por cegamiento de desenlaces subjetivos, por abandono del estudio, reporte selectivo de desenlaces y no claro de enmascaramiento, y uno de aleatorización

[8] En el meta-análisis reportan 216 estudios en chino y 16 estudios en curso que no pudieron ser evaluados

[9] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con riesgo o ausencia de este.

[10] No reportan el número de eventos para cada brazo

[11] Leucht 2009 en comparaciones contra placebo en fase aguda

[12] Aunque los resultados indican menor asociación con el desenlace, el intervalo de confianza es amplio.

[13] Alto: reportado en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo,

[14] Hay reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios

[15] Gran tamaño del efecto

[16] Intervalo de confianza muy amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención.

[17] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

[18] Frecuencia de sedación-somnolencia estimada del MA Rattehalli 2010

[19] El resultado del intervalo de confianza aunque es un poco amplio es consistente con un efecto clínicamente relevante en la intervención de control (Risperidona)

[20] Un gran tamaño del efecto a favor de la intervención en un solo estudio hace sospechar sesgo de publicación

[21] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con riesgo bajo y clínicamente significativo.

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en el adulto en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Khanna 2013 (8) NICE 82 (2)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	129[4]	127	-	SMD 0.16 lower (0.41 lower to 0.09 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: CGI (follow-up 4 weeks; measured with: CGI-S; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[7]	126	121	-	MD 0.03 lower (0.28 lower to 0.22 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/129 (0%)[4,9]	45.7%[10]	OR 0.91 (0.54 to 1.54)[5]	2 fewer per 100 (from 14 fewer to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[6]	randomised trials	no serious risk of bias[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[7]	4/129 (3.1%)	9/127 (7.1%)	RR 0.44 (0.14 to 1.38)	4 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: SEP acatisia (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[6]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[7]	9/128 (7%)	7/125 (5.6%)	RR 1.26 (0.48 to 3.27)	1 more per 100 (from 3 fewer to 13 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	
Efectos adversos: síndrome extrapiramidal (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[6,11]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	reporting bias[7]	7/128 (5.5%)	11/125 (8.8%)	RR 0.62 (0.25 to 1.55)	3 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	129[4]	127	-	SMD 0.00 higher (0.25 lower to 0.25 higher)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	129[4]	127	-	SMD 0.24 lower (0.51 lower to 0.03 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	0/129 (0%)[4,9]	15.9%[10]	OR 0.43 (0.23 to 0.83)[5]	8 fewer per 100 (from 2 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos :prolongación del QTc (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	129[4]	127	-	SMD 0.26 lower (0.53 lower to 0.02 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Leucht 2013

[2] Hay riesgo alto de sesgo por abandono del estudio y de otros sesgos,

[3] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con beneficio o ausencia de este.

[4] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[5] n: 247 sujetos reportados en el apéndice 8

[6] Khanna 2013

[7] En el meta-análisis reportan 216 artículos en chino que están por evaluar y 16 en curso cuyos resultados no son considerados.

[8] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con riesgo o ausencia de este.

[9] No reportan el número de eventos para cada brazo

[10] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[11] NICE 82 2009

[12] El intervalo de confianza es amplio

Asenapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Asenapina**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 14 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1212[2]	508	-	SMD 0.10 higher (0.01 lower to 0.21 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 6 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	0/1212 (0%)[2,5]	36%[6]	OR 1.30 (0.98 to 1.74)[3]	6 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 6 a 14 weeks; assessed with: Uso de medicamentos anti-Parkinsonianos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Asenapina**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	0/1212 (0%)[2,5]	15.6%[6]	OR 4.46 (1.6 to 12.46)[3]	30 more per 100 (from 7 more to 54 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 a 14 weeks; measured with: Cambio del peso corporal; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1212[2]	508	-	SMD 0.43 lower (0.56 to 0.3 lower)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Dos de los tres estudios no son claros en cuanto a la aleatorización y el enmascaramiento.

[2] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[3] n: 1647 sujetos reportados en el apéndice 8

[4] El intervalo de confianza es amplio e indica riesgo a favor y en contra.

[5] El estudio de Leucht no reporta el número de eventos específicos.

[6] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[7] El intervalo de confianza es bastante amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	60	60	-	SMD 0.15 lower (0.51 lower to 0.22 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/60 (0%)[4]	29.4%[5]	OR 0.87 (0.42 to 1.8)[3]	3 fewer per 100 (from 15 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/60 (0%)[4]	32.3%[5]	OR 0.43 (0.18 to 1.03)[3]	15 fewer per 100 (from 24 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio del peso corporal; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	60	60	-	SMD 0.22 lower (0.63 lower to 0.19 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/60 (0%)[4]	7.6%[5]	OR 1.27 (0.49 to 3.34)[3]	2 more per 100 (from 4 fewer to 14 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	60	60	-	SMD 0.01 higher (0.36 lower to 0.38 higher)[3]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro la aleatorización o el enmascaramiento. Adicionalmente en presenta riesgo de "otro tipo de sesgos"

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] n: 114 reportado en el apéndice 8

[4] El estudio no reporta el número de eventos en cada brazo

[5] Leucht 2009 comparaciones AP frente a placebo

Clozapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Asenjo Lobos 2010 (9) NICE 82(2)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	52	52	-	SMD 0.08 higher (0.31 lower to 0.46 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 8 a 18 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos con un cambio en BPRS mayor o igual al 50% del puntaje inicial)												
3[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	46/193 (23.8%)	49/102 (48%)	RR 0.92 (0.68 to 1.26)[6]	4 fewer per 100 (from 15 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 18 a 26 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos con CGI menor que mucho mejor)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	46/193 (23.8%)	49/102 (48%)	RR 1.13 (0.93 to 1.38)	6 more per 100 (from 3 fewer to 18 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/52 (0%)[7]	36%[8]	OR 1.48 (0.6 to 3.65)	9 more per 100 (from 11 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandono por efectos adversos (follow-up 8 a 104 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
10[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	serious[9]	no serious imprecision[10]	none	87/883 (9.9%)	54/841 (6.4%)	RR 1.60 (1.07 to 2.4)	4 more per 100 (from 0 more to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/52 (0%)[7]	15.6%[8]	OR 0.17 (0.01 to 3.96)	13 fewer per 100 (from 15 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 16 a 104 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
4[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias[11]	33/657 (5%)	54/663 (8.1%)	RR 0.73 (0.38 to 1.41)	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- parkinsonismo (follow-up 16 a 26 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[12]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,13]	reporting bias[11]	9/162 (5.6%)	7/165 (4.2%)	RR 1.29 (0.5 to 3.3)[14]	1 more per 100 (from 2 fewer to 10 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Disquinesia tardía (follow-up 36 months; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto durante el seguimiento)												
1[15]	observational studies	serious[16]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/174 (7.5%)[17]	92/2701 (3.4%)	OR 2.37 (0.96 to 5.85)[18]	4 more per 100 (from 0 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	52	52	-	SMD 0.09 lower (0.5 lower to 0.31 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/52 (0%)[7]	0%	OR 0.62 (0.09 to 4.34)	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up 12 a 16 weeks; measured with: Cambio en el promedio de los niveles séricos de prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[4]	randomised trials	serious[19]	no serious inconsistency	serious[20,21]	serious[2]	none	39	50	-	MD 2.62 higher (11.09 lower to 16.34 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
Efectos adversos: agranulocitosis (follow-up mean 14 weeks; assessed with: Número de casos)												
1[22]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	1/40 (2.5%)	0/39 (0%)	RR 2.93 (0.12 to 69.74)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: diminución del recuento de glóbulos blancos (follow-up 14 a 104 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
4[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[2,10]	reporting bias[11]	38/632 (6%)	6/632 (0.95%)	RR 5.68 (2.48 to 13)	4 more per 100 (from 1 more to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Efectos adversos: diabetes mellitus (follow-up 104 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[12]	randomised trials	serious[5,23]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,13]	none[11]	16/490 (3.3%)	21/490 (4.3%)	RR 0.76 (0.4 to 1.44)[14]	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 14 a 104 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
4[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[10]	reporting bias[11]	16/547 (2.9%)	2/550 (0.36%)	RR 6.50 (1.73 to 24.47)	2 more per 100 (from 0 more to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up mean 18 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	reporting bias[11]	6/162 (3.7%)	12/165 (7.3%)	RR 0.53 (0.2 to 1.43)	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: prolongación del QT (follow-up 16 a 26 weeks[3]; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[12]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2,13]	reporting bias[11]	1/62 (1.6%)	0/65 (0%)	RR 3.00 (0.12 to 72.13)[14]	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
Muerte por causas naturales (follow-up 16 a 104 weeks; assessed with: N° de eventos)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	7/495 (1.4%)	5/498 (1%)	RR 1.40 (0.45 to 4.38)	0 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 16 a 104 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
2[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	5/495 (1%)	3/498 (0.6%)	RR 1.67 (0.4 to 6.94)[24]	0 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia tomada de Leucht 2013

[2] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención.

[3] Un estudios de 8 semanas, 7 entre 12 y 18 semanas, uno de 26 y otro de 104.

[4] Evidencia de Asenjo-Lobos 2008

[5] No es clara la aleatorización, ni el enmascaramiento en la mayoría, hay riesgo en casi todos por seguimiento incompleto y no análisis por intención de tratar y algunos riesgo de otros sesgos

[6] Recalculado de Asenjo-Lobos 2008

[7] En el estudio no reportan el número de eventos de cada brazo

[8] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[9] Uno de los estudios incluidos en el MA, fue de niños y adolescentes con esquizofrenia (Kumra 2008)

[10] Aunque el intervalo de confianza es muy amplio el tamaño del efecto es muy grande en contra de la intervención y se decide no bajar la calidad por este ítem

[11] En otros estudios hay reporte selectivo de efectos adversos

[12] Evidencia de Komossa 2010 - Olanzapina

[13] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra con la intervención

[14] Recalculado de Komossa 2010

[15] Evidencia de Novick 2009

[16] Alto riesgo de selección, por abandono y de detección

[17] Numerador calculado del porcentaje presentado en el estudio

[18] Regresión logística GEE (generalised estimating equation)

[19] Reporte selectivo de desenlace, niveles de glucosa y no diabetes.

[20] El desenlace es Aumento de Colesterol total más no Síndrome Metabólico.

[21] El desenlace de la guía es Diabetes pero el encontrado es niveles de glucosa en sangre.

[22] Referencia de NICE 2009.

[23] No es clara la aleatorización, no reportan enmascaramiento de la asignación

[24] Incluye los resultados del estudio clásico de Meltzer 2003

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Asenjo Lobos 2010 (9)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: BPRS, diferencia en el puntaje total[1]; Better indicated by lower values)												
4[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	116	116	-	SMD 0.04 higher (0.22 lower to 0.3 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con un cambio en BPRS mayor o igual al 50% del puntaje inicial[1])												
1[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	21/31 (67.7%)	21/32 (65.6%)	RR 1.03 (0.73 to 1.46)[1]	2 more per 100 (from 18 fewer to 30 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio antes de tiempo)												
2[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	5/47 (10.6%)	3/47 (6.4%)	RR 1.51 (0.42 to 5.5)	3 more per 100 (from 4 fewer to 29 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
1[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	reporting bias[6]	3/36 (8.3%)	0/36 (0%)	RR 7.00 (0.37 to 130.82)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: Síntomas extrapiramidales (follow-up 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	reporting bias[6]	0/13 (0%)[7]	9.5%[8]	RR 0.00 (0 to 0)	9 fewer per 100 (from 9 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 8 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[2]	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	reporting bias[6]	5/67 (7.5%)	2/68 (2.9%)	RR 2.52 (0.5 to 12.61)	4 more per 100 (from 1 fewer to 34 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 8 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con ganancia de peso)												
2[2]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	reporting bias[6]	17/67 (25.4%)	9/68 (13.2%)	RR 1.89 (0.9 to 3.96)	12 more per 100 (from 1 fewer to 39 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 8 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
2[2]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[11]	reporting bias[6]	32/67 (47.8%)	7/68 (10.3%)	RR 4.47 (2.11 to 9.49)	36 more per 100 (from 11 more to 87 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disminución en el recuento de glóbulos blancos (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1[2]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	reporting bias[6]	2/31 (6.5%)	0/32 (0%)	RR 5.16 (0.26 to 103.27)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Recalculado de Asenjo-Lobos 2008

[2] Evidencia de Asenjo-Lobos 2008

[3] No es clara la aleatorización, el enmascaramiento y el cegamiento en todos los estudios, hay dudas en todos de por seguimiento incompleto y no realizaron análisis por intención de tratar en la mayoría y riesgo de otros sesgos

[4] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención.

[5] Intervalo de confianza es amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[6] En otros estudio hubo reporte selectivo de desenlaces relacionados con efectos adversos.

[7] El estudio no reporta el número de eventos de cada brazo

[8] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[9] No hay detalles de la aleatorización y el enmascaramiento.

[10] Intervalo de confianza con efecto a favor y en contra

[11] A pesar del intervalo de confianza amplio en contra de la intervención, con un gran tamaño del efecto por lo que se decide no baja por este ítem

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Asenjo Lobos 2010 (9) Kelly 2010(10)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 8 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	37[4]	57[4]	-	SMD 0.37 lower (0.84 lower to 0.1 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 4 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con CGI menor que mucho mejor)												
1[6]	randomised trials	serious[7,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	8/20 (40%)	20/40 (50%)	RR 0.80 (0.43 to 1.49)	10 fewer per 100 (from 28 fewer to 25 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (follow-up 10 weeks; measured with: Puntaje en escala de funcionamiento social; Better indicated by lower values)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	10	9	-	MD 47 lower (93.55 to 0.45 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	0/37 (0%)[4,11]	29.4%[12]	OR 0.37 (0.13 to 1.07)[5]	16 fewer per 100 (from 24 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 4 a 29 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
6[6]	randomised trials	serious[7,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[13]	none	38/305 (12.5%)	20/322 (6.2%)	RR 1.88 (1.11 to 3.21)	5 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Uso de medicamentos anti-Parkinsonianos)												
6[6]	randomised trials	serious[7,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/102 (7.8%)	24/121 (19.8%)	RR 0.39 (0.19 to 0.77)	12 fewer per 100 (from 5 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[14]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[9]	reporting bias[8]	4/20 (20%)	0/20 (0%)	RR 9.00 (0.52 to 156.91)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - distonía (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[9]	reporting bias[8]	1/43 (2.3%)	2/43 (4.7%)	RR 0.50 (0.05 to 5.31)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 20 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - parkinsonismo (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[8]	27/43 (62.8%)[15]	17/43 (39.5%)[15]	RR 1.59 (1.03 to 2.45)[15]	23 more per 100 (from 1 more to 57 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 8 a 14 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
3[6]	randomised trials	serious[7]	serious[16]	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	34/103 (33%)	14/104 (13.5%)	RR 2.28 (0.8 to 6.46)	17 more per 100 (from 3 fewer to 74 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/37 (0%)[4,11]	7.6%[12]	OR 1.24 (0.26 to 5.79)[5]	2 more per 100 (from 6 fewer to 25 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[17]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[18]	reporting bias[8]	2/43 (4.7%)	4/43 (9.3%)	RR 0.50 (0.1 to 2.59)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 15 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
1[6]	randomised trials	serious[7,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	7/43 (16.3%)	7/43 (16.3%)	RR 0 (0 to 2.61)	16 fewer per 100 (from 16 fewer to 26 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 12 a 14 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollan el efecto)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[9]	reporting bias[8]	16/178 (9%)	3/176 (1.7%)	RR 4.47 (1.43 to 14.01)	6 more per 100 (from 1 more to 22 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos secundarios: diminución en el recuento de glóbulos blancos (follow-up 8-12 weeks; assessed with: Número de participantes que presentaron el efecto)												
3[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[18]	none	4/147 (2.7%)	3/147 (2%)	RR 1.27 (0.33 to 4.99)	1 more per 100 (from 1 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Muerte por causas naturales (follow-up 10 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[18]	none	1/149 (0.67%)	1/144 (0.69%)	RR 0.98 (0.06 to 15.48)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 10 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 10 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[6]	randomised trials	serious[7,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[19]	none	0/11 (0%)	0/9 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Mortalidad de origen cardiovascular (follow-up 5 a 11 years; assessed with: Incidencia de eventos determinados por registro de defunción)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[20]	observational studies	serious[21]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	32/1008 (3.2%)	11/602 (1.8%)	HR 1.20 (0.59 to 2.44)	0 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Uno de los estudios incluidos presenta alto riesgo de sesgo

[3] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[4] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[5] n: 60 reportado en el apéndice 8

[6] Evidencia de Asenjo-Lobos 2008

[7] No hay detalles de la aleatorización y el enmascaramiento.

[8] Reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[10] Intervalo de confianza amplio

[11] No reportan el número de eventos.

[12] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[13] Aunque el Intervalo de confianza es amplio no se descuenta en calidad porque ambos límites están en la misma dirección que el estimativo.

[14] El cegamiento no fue claro

[15] Dato corroborado con el artículo original

[16] I cuadrado mayor al 50%

[17] Evidencia de NICE 82

[18] Intervalo de confianza amplio con efecto a favor y en contra.

[19] No hay eventos en una muestra muy pequeña

[20] Evidencia de Kelly 2010

[21] Cohorte retrospectiva obtenida de una base de datos, no hay información sobre enmascaramiento.

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Asenjo Lobos 2010 (9)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 18 weeks; measured with: Disminución en el puntaje de la PANSS ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	73	73	-	SMD 0.02 higher (0.3 lower to 0.35 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Abandono por cualquier razón (follow-up 18 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el evento)												
1[1]	randomised trials	serious[2,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	23/73 (31.5%)	0%	RR 1.00 (0.66 to 1.51)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QT (assessed with: Proporción de sujetos con el evento)												
1[1]	randomised trials	serious[2,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0/73 (0%)	0.1%	RR 0.00 (0 to 0)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Asenjo-Lobos 2008

[2] No hay detalles de la aleatorización y el enmascaramiento.

[3] Intervalo de confianza amplio y con efecto a favor y en contra

[4] Recalculado de Asenjo-Lobos 2008

[5] Reporte selectivo de algunos efectos adversos

[6] Efecto a favor y en contra

Olanzapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Nussbaum 2008 (11)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.06 lower (0.19 lower to 0.07 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con un cambio en BPRS mayor o igual al 50% del puntaje inicial)												
2[4]	randomised trials	no serious risk of bias	serious[5]	no serious indirectness	serious[6]	none	108/238 (45.4%)	116/235 (49.4%)	RR 0.93 (0.79 to 1.1)[7]	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 6 weeks; assessed with: CGI)												
1[8]	randomised trials	serious[9,10,11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	57/105 (54.3%)	109/222 (49.1%)	RR 1.11 (0.89 to 1.38)	5 more per 100 (from 5 fewer to 19 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento Social (follow-up mean 6 weeks; measured with: Escala de Personal and Social Performance (PSP); Better indicated by lower values)												
3[8]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[13]	none	351	345	-	SMD 0.03 higher (0.12 lower to 0.18 higher)[14]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[15]	none	-[16]	32.7%[8]	OR 0.96 (0.73 to 1.26)[3]	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
3[8]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[15]	none	23/366 (6.3%)	47/966 (4.9%)	RR 1.21 (0.74 to 1.98)[14]	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[15]	none	-[16]	32.3%[17]	OR 0.62 (0.28 to 1.39)[3]	9 fewer per 100 (from 21 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - cualquier síndrome (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron cualquier síndrome extrapiramidal)												
3[8]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/364 (2.2%)	65/963 (6.7%)	RR 0.33 (0.16 to 0.69)[14]	5 fewer per 100 (from 2 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.25 higher (0.12 to 0.39 higher)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso > al 7% del peso corporal inicial (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
3[4]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	77/364 (21.2%)	33/359 (9.2%)	RR 2.30 (1.58 to 3.35)[18]	12 more per 100 (from 5 more to 22 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de Peso (IMC) (follow-up mean 6 weeks; measured with: Índice de Masa Corporal; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
2[8]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	235	236	-	MD 0.30 lower (0.49 to 0.11 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[16]	9.7%[8]	OR 2.45 (1.46 to 4.12)[3]	11 more per 100 (from 4 more to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.23 lower (1.54 to 0.91 lower)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: Etc. en EKG; Better indicated by lower values)												
3[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.11 higher (0.12 lower to 0.34 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que fallecieron durante el estudio)												
3[8]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[15]	none	1/366 (0.27%)	0/966 (0%)	RR 8.74 (0.36 to 231.31)[14]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 ----- En el apéndice 3 reportan 4 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1271 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 3 estudios con 1078 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] n: 1078 sujetos reportados en el apéndice 8

[4] Evidencia de NICE 82

[5] I cuadrado mayor al 50%

[6] Intervalo de confianza amplio con efecto a favor y en contra de la intervención

[7] Recalculado de NICE 82

[8] Evidencia tomada de Nussbaum 2008

[9] No hay detalles de la aleatorización y el enmascaramiento.

[10] Reporte selectivo de efectos adversos

[11] Cegamiento de desenlaces subjetivos no claro

[12] Efecto a favor y en contra

[13] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y de no mejoría.

[14] Recalculado de Nussbaum 2008

[15] Intervalo de confianza amplio con riesgo a favor y en contra de la intervención

[16] El estudio de Leucht 2013 no reporta eventos totales.

[17] Leucht 2009 comparaciones contra placebo- referencia risperidona

[18] Gran tamaño del efecto

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Komossa 2010 (12)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.07 lower (0.19 lower to 0.05 higher)[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 6-52 weeks; assessed with: Definido en cada estudio: CGI mayor o igual que mucho mejor o una disminución del 50% o más en la escala de síntomas)												
3[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	104/168 (61.9%)	95/171 (55.6%)	RR 1.11 (0.93 to 1.32)[7]	6 more per 100 (from 4 fewer to 18 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 6-52 weeks; assessed with: CGI)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
2[3]	randomised trials	serious[4,5,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	54/153 (35.3%)	65/156 (41.7%)	RR 0.85 (0.64 to 1.13)	6 fewer per 100 (from 15 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que descontinuaron el estudio)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	-[10]	37.8%[11]	OR 0.72 (0.45 to 1.16)[2]	7 fewer per 100 (from 16 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6-52 weeks; assessed with: Proporción de suejtos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
8[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	97/789 (12.3%)	88/784 (11.2%)	RR 1.11 (0.85 to 1.46)	1 more per 100 (from 2 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación anti-Parkinsoniana)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	-[10]	9.5%[11]	OR 1.69 (0.34 to 8.34)[2]	6 more per 100 (from 6 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Acatisia (follow-up 6-52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
6[3]	randomised trials	serious[4,5,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	52/644 (8.1%)	50/633 (7.9%)	RR 1.03 (0.71 to 1.47)	0 more per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Distonía (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[3]	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	0/20 (0%)	2/22 (9.1%)	RR 0.22 (0.01 to 4.3)	7 fewer per 100 (from 9 fewer to 30 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Parkinsonismo (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	5/21 (23.8%)	3/19 (15.8%)	RR 1.51 (0.42 to 5.48)	8 more per 100 (from 9 fewer to 71 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Disquinesia tardía (follow-up 36 months; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto durante el seguimiento)												
1[12]	observational studies	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	92/2701 (3.4%)	19/350 (5.4%)	OR 0.56 (0.28 to 1.12)[14,15]	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0	-	-	SMD 0.24 higher (0.28 lower to 0.76 higher)[2]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso significativa (follow-up 6-52 weeks; assessed with: Sujetos con ganancia de peso significativa definida en cada estudio)												
8	randomised trials	serious[4,5]	serious[16]	no serious indirectness	serious[17]	reporting bias[8]	243/838 (29%)	151/829 (18.2%)	RR 1.47 (1.09 to 1.98)	9 more per 100 (from 2 more to 18 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	-[10]	16.8%[11]	OR 0.92 (0.61 to 1.4)[2]	1 fewer per 100 (from 6 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0	-	-	SMD 0.57 higher (0.49 lower to 1.63 higher)[2]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: QTc en EKG; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	0	-	-	SMD 0.12 higher (0.62 lower to 0.87 higher)[2]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: convulsiones (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
1[3]	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	reporting bias[8]	0/21 (0%)	1/19 (5.3%)	RR 0.30 (0.01 to 7.02)	4 fewer per 100 (from 5 fewer to 32 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 6-52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
2[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[9]	none	0/241 (0%)	2/229 (0.87%)	RR 0.2 (0.01 to 4.16)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 --- En el apéndice 3 reportan 10 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1337 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 7 estudios con 1042 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] n: 1042 sujetos reportados en el apéndice 8

[3] Evidencia de Komossa 2010 - Olanzapina

[4] No hay detalles de la aleatorización y el enmascaramiento de algunos estudios

[5] Altas tasas de abandono del tratamiento en algunos estudios, no AIT

[6] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención.

[7] Recalculado de Komossa 2010 - Olanzapina

[8] Reporte selectivo de efectos adversos

[9] Intervalo de confianza amplio con riesgo a favor y en contra de la intervención

[10] El estudio de Leucht 2013 no reporta el número de eventos acumulados.

[11] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[12] Evidencia de Novick 2009

[13] Alto riesgo de selección, por abandono y de detección

[14] Regresión logística GEE (generalised estimating equation)

[15] Se calculó el inverso

[16] Alta heterogeneidad

[17] Intervalo de confianza muy amplio

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Komossa 2010 (12), Novick 2009 (13)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.05 lower (0.14 lower to 0.05 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up mean 22 weeks; assessed with: CGI mayor o igual que mucho mejor o una disminución mayor o igual al 50% en la escala de síntomas)												
7[4]	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	294/691 (42.5%)	279/685 (40.7%)	RR 1.05 (0.92 to 1.2)	2 more per 100 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 8 a 52 weeks; assessed with: CGI)												
5[4]	randomised trials	serious[5,8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	267/487 (54.8%)	260/488 (53.3%)	RR 1.03 (0.92 to 1.14)	2 more per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	-[9]	29.4%[10]	OR 0.86 (0.69 to 1.08)[3]	3 fewer per 100 (from 7 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 8-78 weeks; assessed with: Número de sujetos con desenlace)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
13[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	153/1294 (11.8%)	138/1301 (10.6%)	RR 1.04 (0.77 to 1.42)	0 more per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicamentos Anti-Parkinsonianos)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	-[9]	32.3%[10]	OR 0.70 (0.36 to 1.36)[3]	7 fewer per 100 (from 18 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Acatisia (follow-up 8-52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto -Escala de Acatisia de Barnes - BAS)												
8[4]	randomised trials	serious[5,13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14]	98/992 (9.9%)	125/996 (12.6%)	RR 0.77 (0.6 to 0.98)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Distonía (follow-up 8-28 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto Simpson-Angus Scale SAS)												
3[1]	randomised trials	serious[5,13,15]	no serious inconsistency[16]	no serious indirectness	serious	reporting bias[14]	5/297 (1.7%)	11/294 (3.7%)	RR 0.56 (0.11 to 2.73)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Parkinsonismo (follow-up 8-28 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto Simpson-Angus Scale SAS)												
4[4]	randomised trials	serious[5,13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[14]	31/389 (8%)	49/387 (12.7%)	RR 0.61 (0.4 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 1 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Disquinesia tardía (follow-up 36 months; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto durante el seguimiento)												
1[17]	observational studies	serious[18]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	92/2701 (3.4%)	29/592 (4.9%)	OR 0.40 (0.25 to 0.64)[19,20]	3 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 8 a 30 weeks; assessed with: Número de sujetos con el efecto)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
3[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	reporting bias[14]	7/293 (2.4%)	7/287 (2.4%)	RR 0.98 (0.34 to 2.8)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.43 higher (0.26 to 0.6 higher)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso > al 7% del peso corporal inicial (follow-up 8-52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con ganancia de peso del 7% o mayor con respecto al peso corporal total + "ganancia de peso" como reporte de efecto adverso)												
11[4]	randomised trials	serious[5,13]	serious[21]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	357/1301 (27.4%)	200/1293 (15.5%)	RR 1.81 (1.39 to 2.35)	13 more per 100 (from 6 more to 21 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	-[9]	7.6%[10]	OR 1.08 (0.81 to 1.45)[3]	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: QTc medido en EKG; Better indicated by lower values)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.02 lower (0.3 lower to 0.27 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: cambio en los niveles de prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
10[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.44 lower (1.87 to 1.02 lower)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: disminución del recuento de leucocitos (assessed with: Número de sujetos con disminución a partir de hemograma)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
3[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12,22]	reporting bias[14]	7/243 (2.9%)	4/241 (1.7%)	RR 1.00 (0.09 to 10.59)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 16 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Convulsiones (assessed with: Número de sujetos con el evento)												
4[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[12,23]	reporting bias[14]	3/336 (0.89%)	0/335 (0%)	RR 3.82 (0.43 to 34.35)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad Total - Cualquier causa (follow-up 8 weeks; assessed with: Número de sujetos con desenlace)												
1[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[12]	none	0/172 (0%)	1/167 (0.6%)	RR 0.32 (0.01 to 7.89)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad Total - Causas naturales (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Número de sujetos con desenlace)												
2[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	1/125 (0.8%)	0/127 (0%)	RR 2.93 (0.12 to 71.04)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 8-28 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio)												
4[4]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	0/366 (0%)	1/364 (0.27%)	RR 0.32 (0.01 to 7.79)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013------En el apéndice 3 reportan 16 estudios incluidos con esta comparación con un total de 2567 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 10 estudios con 1786 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] n: 1786 sujetos reportados en el apéndice 8

[4] Evidencia de Komossa 2010

[5] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento.

[6] Seguimiento incompleto. Altas tasas de abandono (más del 30%) en 4 de los 7 estudios.

[7] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra de la intervención

[8] Seguimiento incompleto. Altas tasas de abandono (más del 30%) en 4 de los 5 estudios.

[9] El estudio de Leucht 2013 no reporta el número de eventos acumulados.

[10] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[11] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Tasa de abandono alta dada por un 47,5%. Patrocinio de la industria por manufacturadora de olanzapina.

[12] Intervalo de confianza amplio, con riesgo a favor y en contra de la intervención

[13] Seguimiento incompleto. Altas tasas de abandono (más del 30%) en la mayoría de los estudios (7 de 8). Patrocinio de la industria en la mayoría de ellos.

[14] Reporte selectivo de efectos adversos

[15] Riesgo de sesgo no claro derivado por altas tasas de abandono que se presentaron en la mayoría de los estudio.

[16] I2:31%

[17] Evidencia de Novick 2009

[18] Alto riesgo de selección, por abandono y de detección

[19] Regresión logística GEE (generalised estimating equation)

[20] Se calculó el inverso

[21] I2:52%

[22] Intervalo de confianza amplio.

[23] No explanation was provided

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013 (1) Komossa 2010 (12) Strom 2011(14)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.14 lower (0.24 to 0.03 lower)[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 6-28 weeks; assessed with: CGI mayor o igual que mucho mejor o una disminución mayor o igual al 50% en la escala de síntomas)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
2[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	189/410 (46.1%)	137/407 (33.7%)	RR 1.37 (1.16 to 1.61)[6]	12 more per 100 (from 5 more to 21 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 6-28 weeks; assessed with: CGI)												
1[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	57/133 (42.9%)	69/136 (50.7%)	RR 0.84 (0.65 to 1.09)	8 fewer per 100 (from 18 fewer to 5 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[8]	45.7%[9]	OR 0.63 (0.48 to 0.85)[2]	11 fewer per 100 (from 4 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 a 78 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que abandonaron el estudio por efectos adversos)												
5[3]	randomised trials	serious[4,10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	123/1016 (12.1%)	117/921 (12.7%)	RR 0.90 (0.62 to 1.29)	1 fewer per 100 (from 5 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[8]	21.3%[9]	OR 0.47 (0.28 to 0.79)[2]	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - acatisia (follow-up 26-78 weeks; assessed with: Proporción de suejtos que presentaron el efecto - Escala de Akatisia de Barnes - BAS)												
2	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[11]	21/444 (4.7%)	21/322 (6.5%)	RR 0.71 (0.4 to 1.28)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - distonía (follow-up 28 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto - Simpson-Angus Scale SAS - Distonía)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[3]	randomised trials	serious[4,10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[7]	reporting bias[11]	0/277 (0%)	6/271 (2.2%)	RR 0.08 (0 to 1.33)	2 fewer per 100 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.82 higher (0.31 to 1.33 higher)[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso > al 7% del peso corporal inicial (follow-up 24-78 weeks; assessed with: Ganancia de peso del 7% o mayor con respecto al peso corporal total + "ganancia de peso" como reporte de efecto adverso)												
3[3]	randomised trials	serious[4,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	151/646 (23.4%)	25/514 (4.9%)	RR 4.59 (3.05 to 6.9)	17 more per 100 (from 10 more to 29 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	-[8]	15.9%[9]	OR 1.00 (0.58 to 1.72)[2]	0 fewer per 100 (from 6 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: Prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	0	-	-	SMD 0.35 lower (0.87 lower to 0.17 higher)[2]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: QTc EKG; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.33 lower (0.54 to 0.12 lower)[2]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mortalidad total (follow-up 1 years; assessed with: Incidencia de muertes por cualquier causa en un año)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
1[13]	randomised trials	serious[14]	no serious inconsistency[15]	no serious indirectness	serious[16]	none	102/9077 (1.1%)	103/9077 (1.1%)	RR 0.99 (0.75 to 1.03)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 26 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que cometieron suicidio durante el estudio)												
2[13]	randomised trials	serious[4,5,14]	no serious inconsistency[15]	no serious indirectness	very serious[16]	none	8/9185 (0.09%)	5/9214 (0.05%)	RR 1.23 (0.14 to 10.92)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013----- En el apéndice 3 reportan 8 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1748 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 5 estudios con 1322 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] n: 1322 sujetos reportados en apéndice 8

[3] Evidencia de Komossa 2010- Olanzapina

[4] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento.

[5] Seguimiento incompleto. Altas tasas de abandono (más del 40%) en todos los estudios. Patrocinados por la industria.

[6] Recalculado de Komossa 2010

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[8] El estudio de Leucht 2013 no enumera los eventos acumulados.

[9] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[10] Alta tasa de abandono, 48.9%. Patrocinado por la industria.

[11] Reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios

[12] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[13] Strom 2011 - Estudio Zodiac

[14] Estudio abierto, no hay detalles de la aleatorización. Se realizó un manejo usual de tal forma que pacientes o médicos podían hacer cambios en régimen de dosificación o de medicación.

[15] Un solo estudio

[16] Intervalo de confianza compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

Paliperidona comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Nussbaum 2008(11)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 weeks; measured with: Cambio en el promedio del PANSS; range of scores: 7-210; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	157	157	-	MD 4.60 lower (5.02 to 4.18 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Estado Global: Cambio clínicamente importante (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de eventos: sujetos que obtuvieron una disminución del PANSS al menos del 30% y un CGI-C de 2 o menos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias[1]	63/157 (40.1%)	49/157 (31.2%)	RR 1.29 (0.95 to 1.74)[3]	9 more per 100 (from 2 fewer to 23 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de abandonos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[4]	reporting bias[1]	34/157 (21.7%)	53/157 (33.8%)	RR 0.64 (0.44 to 0.93)	12 fewer per 100 (from 2 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de abandonos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,4]	reporting bias[1]	9/157 (5.7%)	16/157 (10.2%)	RR 0.63 (0.23 to 1.33)	4 fewer per 100 (from 8 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP- Acatisia (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,4]	reporting bias[1]	15/158 (9.5%)	10/159 (6.3%)	RR 1.51 (0.7 to 3.26)	3 more per 100 (from 2 fewer to 14 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Paliperidona**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 6 weeks; measured with: Promedio en el cambio en peso corporal; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	reporting bias[1]	158	159	-	MD 0.70 lower (16.31 lower to 14.91 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: somnolencia (follow-up 6 weeks; assessed with: Promedio en el cambio en peso corporal)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	25/158 (15.8%)	41/159 (25.8%)	RR 0.61 (0.39 to 0.96)	101 fewer per 1000 (from 10 fewer to 157 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: Aumento de la prolactina en hombres (follow-up 6 weeks; measured with: Promedio en el cambio en el nivel sérico de prolactina; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	105	107	-	MD 23.30 higher (22.83 to 23.77 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: Aumento de la prolactina en mujeres (follow-up 6 weeks; measured with: Promedio en el cambio en el nivel sérico de prolactina; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	53	52	-	MD 86.40 higher (83.61 to 89.19 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte (follow-up 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	reporting bias[1]	0/157 (0%)	0/157 (0%)	-	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up 6 weeks; assessed with: ECG)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[1]	0/158 (0%)	0/159 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT

[1] Aunque hicieron una búsqueda extensa que involucra múltiples bases de datos es probable que estudios con resultados negativos no hayan sido publicados

[2] Es compatible con presencia y ausencia del riesgo

[3] Se recalcula el estimativo debido a que el estudio presenta los resultados en términos negativos y la interpretación del NNT puede ser errónea

[4] Intervalo de confianza amplio

[5] Tamaño de muestra y duración de seguimiento insuficiente para detectar el desenlace

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Nussbaum 2008(11)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Paliperidona**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: síndrome extrapiramidal (follow-up mean 36 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias	9/75 (12%)	3/38 (7.9%)	RR 1.52 (0.44 to 5.29)	4 more per 100 (from 4 fewer to 34 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: somnolencia (follow-up mean 36 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias	3/75 (4%)	0/38 (0%)	RR 3.59 (0.19 to 67.81)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Mortalidad total (follow-up 6 days; assessed with: Número de personas con desenlace)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	reporting bias	0/75 (0%)	0/38 (0%)	-	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	

[1] Presenta riesgo no claro o alto riesgo en la evaluación de los seis ítems.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Fundado por la industria,

[4] Un solo estudio, muestra pequeña

Quetiapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1) ,Komossa 2010(15)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 8 a 14 weeks; measured with: PANSS y BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.06 higher (0.05 lower to 0.16 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Definido en cada estudio (Disminución mayor o igual al 30% en la escala de síntomas, otros valores menores en combinaciones con CGI))												
4[4]	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	224/640 (35%)	250/634 (39.4%)	RR 0.88 (0.73 to 1.04)[8]	5 fewer per 100 (from 11 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente importante (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: CGI)												
3[4]	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	331/506 (65.4%)	293/501 (58.5%)	RR 1.16 (0.94 to 1.44)	9 more per 100 (from 4 fewer to 26 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 8 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	-[10]	29.4%[11]	OR 1.16 (0.93 to 1.45)[3]	3 more per 100 (from 1 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 8 a 78 weeks; assessed with: Número de personas con desenlace - entrevista abierta)												
7[4]	randomised trials	serious[12]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	97/921 (10.5%)	82/930 (8.8%)	RR 1.19 (0.78 to 1.8)	2 more per 100 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up 8 a 14 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
7[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[9]	none	-[10]	32.3%[11]	OR 0.55 (0.17 to 1.75)[3]	12 fewer per 100 (from 25 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Acatisia (follow-up 12-52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto (Escala de Acatisia de Barnes - BAS))												
6[4]	randomised trials	serious[5,13,14]	serious[15]	no serious indirectness	serious[9]	none	61/1082 (5.6%)	100/1088 (9.2%)	RR 0.62 (0.34 to 1.13)	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Distonía (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto (Simpson-Angus Scale SAS))												
1[4]	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	reporting bias[16]	1/338 (0.3%)	18/335 (5.4%)	RR 0.06 (0.01 to 0.41)	5 fewer per 100 (from 3 fewer to 5 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Parkinsonismo (follow-up 8-12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto (Simpson-Angus Scale SAS).)												
2[4]	randomised trials	serious[5,13,14]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17]	reporting bias[16]	0/360 (0%)	8/357 (2.2%)	RR 0.06 (0 to 0.96)	2 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 8 a 14 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.02 lower (0.23 lower to 0.2 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal inicial. (follow-up 12-52 weeks; assessed with: Ganancia de peso del 7% o mayor con respecto al peso corporal total)												
7[4]	randomised trials	serious[5,6,13,14]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	176/966 (18.2%)	176/976 (18%)	RR 0.97 (0.82 to 1.14)	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up 8 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[17]	none	-[10]	10%	OR 1.43 (1.07 to 1.9)[3]	4 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up 8 a 14 weeks; measured with: Prolactina en sangre; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.33 lower (1.66 to 1 lower)[3]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 8 a 14 weeks; measured with: QTc en EKG; Better indicated by lower values)												
6[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.19 lower (0.41 lower to 0.02 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Mortalidad Total (follow-up mean 7 weeks; assessed with: Número de personas con desenlace)												
2	randomised trials	serious[5,6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[18]	none	0/494 (0%)	0/488 (0%)	-	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (assessed with: Número de eventos)												
3[19]	randomised trials	serious[20]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	2/567 (0.35%)	1/572 (0.17%)	RR 1.41 (0.11 to 18.32)	0 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013----En el apéndice 3 reportan 9 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1984 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 6 estudios con 1622 sujetos, se toma este último dato para el análisis.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] n: 1622 sujetos reportados en el apéndice 8

[4] Evidencia de Komossa 2010

[5] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento.

[6] Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono en uno de los estudios (Zhong 2006) que fue del 52.1%, en el mismo estudio reporte selectivo de efectos secundarios (incidencia mayor al 5%) y fue patrocinado por la industria.

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención.

[8] Recalculado de Komossa 2010 - Quetiapina

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[10] El estudio de Leucht 2013 no enumera los datos acumulados de eventos.

[11] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[12] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono, especialmente en uno de los estudios que fue del 78% (Stroup 2006) y 75%(Lieberman 2005).

[13] Patrocinio de la Industria

[14] Tasas altas de abandono en la mayoría de los estudios.

[15] I cuadrado mayor al 50%

[16] Reporte selectivo de efectos adversos de otros estudios.

[17] Intervalo de confianza amplio

[18] Un solo estudio, muestra muy pequeña

[19] Información de Komossa 2010

[20] No es claro la aleatorización y el cegamiento, es nombrado pero no específico.

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Quetiapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 14 weeks; measured with: PANSS y BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.02 lower (0.2 lower to 0.16 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up mean 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[6]	74%	OR 0.74 (0.51 to 1.07)[4]	6 fewer per 100 (from 15 fewer to 1 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up 26 a 78 weeks; assessed with: Número de personas con desenlace - entrevista abierta)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quetiapina	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
2[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	60/400 (15%)	47/322 (14.6%)	RR 1.04 (0.72 to 1.49)	1 more per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up 78 weeks; assessed with: Uso de Medicación antiparkinsoniana)												
1[7]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[10]	11/337 (3.3%)	14/185 (7.6%)	RR 0.43 (0.2 to 0.93)	4 fewer per 100 (from 1 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Acatisia (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto (Escala de Acatisia de Barnes - BAS))												
2[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	22/432 (5.1%)	21/322 (6.5%)	RR 0.78 (0.42 to 1.45)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales sin especificar (follow-up mean 26 weeks; assessed with: Proporción de suejtos que desarrollaron el efecto)												
1[7]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	reporting bias[10]	7/95 (7.4%)	5/137 (3.6%)	RR 2.02 (0.66 to 6.17)	4 more per 100 (from 1 fewer to 19 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal inicial. (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que desarrollaron el efecto)												
2[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	61/432 (14.1%)	20/322 (6.2%)	RR 2.22 (1.35 to 3.63)	8 more per 100 (from 2 more to 16 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto)												
2[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[12]	none	125/432 (28.9%)	63/322 (19.6%)	RR 1.36 (1.04 to 1.77)	7 more per 100 (from 1 more to 15 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de prolactina (follow-up mean 52 weeks; measured with: Cambio en los niveles de base en ng/ml; Better indicated by lower values)												
2[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	432	322	-	MD 4.77 lower (8.16 to 1.37 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Quetiapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: prolongación del QTc (follow-up 78 weeks; assessed with: Toma de Electrocardiograma)												
1[7]	randomised trials	serious[9]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	none	6/337 (1.8%)	2/185 (1.1%)	RR 1.65 (0.34 to 8.08)	1 more per 100 (from 1 fewer to 8 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
Suicidio (follow-up 26 weeks; assessed with: Número de personas con desenlace)												
1[7]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	none	0/95 (0%)	2/137 (1.5%)	RR 0.29 (0.01 to 5.92)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 --- En el apéndice 3 reportan 2 estudios incluidos con esta comparación con un total de722 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de un estudio con 512 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono, especialmente en uno de los estudios que fue del 78% (Stroup 2006) y 75%(Lieberman 2005).

[3] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[4] n: 512 sujetos reportados en el apéndice 8

[5] Cuatro de las siete evaluaciones de sesgo fueron dudosas o negativas.

[6] El estudio de Leucht 2013 no reporta el número de eventos.

[7] Evidencia de Komossa 2010

[8] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[9] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono, del 75% (Lieberman 2005).

[10] Reporte selectivo de efectos adversos en otros estudios

[11] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono, del 78% (Stroup 2006).

[12] Intervalo de confianza amplio en contra de la intervención

Risperidona comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Komossa 2009 (16)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: PANSS y BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.09 lower (0.29 lower to 0.11 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con diminución mayor o igual al 50% en la escala de síntomas)												
1[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	19/147 (12.9%)	22/149 (14.8%)	RR 0.88 (0.5 to 1.55)[7]	2 fewer per 100 (from 7 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global: cambio no clínicamente significativo (follow-up 8 weeks; assessed with: CGI)												
1[4]	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	59/147 (40.1%)	74/149 (49.7%)	RR 0.81 (0.63 to 1.04)[7]	9 fewer per 100 (from 18 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[8]	45.7%[9]	OR 0.70 (0.52 to 0.94)[3]	9 fewer per 100 (from 2 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandono por efectos adversos (follow-up mean 37 weeks; assessed with: Número de personas con desenlace - entrevista abierta)												
3[4]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	52/592 (8.8%)	54/471 (11.5%)	RR 0.82 (0.5 to 1.32)[7]	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up 4 a 14 weeks; assessed with: Uso de medicación anti-parkinsoniana)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[8]	21.3%[9]	OR 1.76 (1.05 to 2.95)[3]	11 more per 100 (from 1 more to 23 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Efectos adversos: SEP - Acatisia (follow-up mean 37 weeks; assessed with: Proporción de sujetos que presentaron el efecto -Escala de Akatisia de Barnes - BAS)												
3[4]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	53/592 (9%)	40/471 (8.5%)	RR 1.02 (0.55 to 1.89)[7]	0 more per 100 (from 4 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 14 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0	-	-	SMD 0.20 higher (0.03 lower to 0.43 higher)[3]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso del 7% o más del peso corporal inicial. (follow-up mean 37 weeks; assessed with: Ganancia de peso del 7% o mayor con respecto al peso corporal total)												
3[4]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	76/592 (12.8%)	30/471 (6.4%)	RR 2.03 (1.35 to 3.06)[7]	7 more per 100 (from 2 more to 13 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 37 weeks; assessed with: Proporción de suejtos que presentaron el efecto)												
3[4]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[11]	none	145/592 (24.5%)	94/471 (20%)	RR 1.15 (0.83 to 1.59)[7]	3 more per 100 (from 3 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: aumento de prolactina (follow-up mean 52 weeks; measured with: Cambio en los niveles de base en ng/ml; Better indicated by lower values)												
2[4]	randomised trials	serious[10]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	445	322	-	SMD 0.82 higher (0.66 to 0.97 higher)[7,12]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Suicidio (follow-up mean 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
1[4]	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[11]	none	1/104 (0.96%)	2/137 (1.5%)	RR 0.66 (0.06 to 7.17)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: prolongación del QT (follow-up 6 a 78 weeks; assessed with: QTc)												
2[4]	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[14]	none	7/488 (1.4%)	2/334 (0.6%)	RR 1.90 (0.4 to 9.05)	1 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013-----En el apéndice 3 reportan 4 estudios incluidos con esta comparación con un total de 1087 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 2 estudios con 516 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

[3] n: 516 sujetos reportados en el apéndice 8

[4] Evidencia Komossa 2009 - Ziprasidona

[5] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto abandono 35%

[6] Intervalo de confianza amplio compatible con efecto a favor y en contra de la intervención

[7] Recalculado de Komossa 2009

[8] El estudio de Leucht 2013 no enumera los eventos totales.

[9] Leucht 2009 comparaciones frente a placebo

[10] Riesgo no claro de sesgo de asignación y de cegamiento. Seguimiento incompleto por altas tasas de abandono.

[11] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[12] Gran tamaño del efecto

[13] No es claro la forma de aleatorizar y el cegamiento.

[14] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Clorpromazina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada conl Aripiprazol para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Bhattacharjee 2008 (5)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clorpromazina	Aripiprazol	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: tasa de respuesta (follow-up 8 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con marcada mejoría definida por la disminución del 50% del puntaje del PANSS)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[2]	23/36 (63.9%)	32/36 (88.9%)	RR 0.72 (0.55 to 0.94)[3]	25 fewer per 100 (from 5 fewer to 40 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Riesgo no claro, no presentan detalles de aleatorización y cegamiento

[2] Resultado favorable y significativo en un estudio pequeño hace sospechar sesgo de publicación de estudios negativos

[3] Calculado a partir de los datos de meta-análisis

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clorpromazina	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.50 higher (0.13 to 0.88 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Tasa de respuesta (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clorpromazina	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
3[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/169 (3.6%)	48/154 (31.2%)	RR 0.13 (0.06 to 0.28)	27 fewer per 100 (from 22 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Tasa de remisión (follow-up 5 a 52 weeks; assessed with: Número de eventos definido por los autores)												
2[5]	randomised trials	serious[6]	serious	no serious indirectness	serious[7]	none	69/95 (72.6%)	70/94 (74.5%)	RR 0.69 (0.23 to 2.06)	23 fewer per 100 (from 57 fewer to 79 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Estado global (follow-up mean 52 weeks; measured with: CGI; Better indicated by lower values)												
1[5]	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9]	none	80	80	-	mean 0.20 lower (0.63 lower to 0.23 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: número de eventos)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[10]	0%	OR 1.44 (0.92 to 2.26)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Abandono por efectos adversos (follow-up 6 a 52 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto adverso- determinado en cada estudio)												
5[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	27/237 (11.4%)	15/226 (6.6%)	RR 1.70 (0.65 to 4.45)	5 more per 100 (from 2 fewer to 23 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana. Número de eventos)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[10]	0%	OR 7.64 (1.79 to 32.68)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
5[1]	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.08 higher (0.48 lower to 0.64 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clorpromazina	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: número de eventos)												
5[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[10]	0%	OR 0.66 (0.38 to 1.15)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: disquinesia tardía (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con el efecto adverso- determinado en cada estudio)												
1[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[7,12]	none	1/19 (5.3%)	0/21 (0%)	RR 3.30 (0.14 to 76.46)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Muerte (follow-up 1 a 2 years; assessed with: Número de eventos)												
2[5]	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[7]	none	1/108 (0.93%)	1/106 (0.94%)	RR 0.98 (0.1 to 9.19)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 8 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia tardía (largo plazo) (follow-up 9 years; assessed with: Proporción de sujetos con criterios definidos por el estudio)												
1[5]	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[14]	none	17/83 (20.5%)	9/81 (11.1%)	RR 1.84 (0.87 to 3.89)	9 more per 100 (from 1 fewer to 32 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013-----En el apéndice 3 reportan 9 estudios incluidos con esta comparación con un total de 689 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 5 estudios con 306 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Información de desenlace incompleta y sesgo de reporte

[3] Intervalo de confianza muy amplio

[4] n: 306 sujetos reportados en el apéndice 8

[5] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[6] Los estudios tienen riesgo no claro de sesgo

[7] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

[8] Riesgo de sesgo alto en uno de los estudios y poco claro en el resto.

[9] Intervalo de confianza amplio

[10] No hay reporte de eventos para cada brazo

[11] Intervalo de confianza amplio y es consistente con beneficio o ausencia de este.

[12] Intervalo de confianza muy amplio

[13] Alto riesgo de sesgo en la aleatorización, cegamiento no claro, riesgo de reporte selectivo de desenlaces y por desgaste

[14] Intervalo de confianza muy amplio con resultados a favor y en contra de la intervención

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de respuesta (follow-up 6 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/42 (0%)	3/42 (7.1%)	RR 0.14 (0.01 to 2.68)	6 fewer per 100 (from 7 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[2] Los estudios tienen riesgo no claro de sesgo

[3] Intervalo de confianza amplio que va desde en contra hasta a favor de la intervención

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 6 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	100[4]	101[4]	-	SMD 0.05 higher (0.23 lower to 0.33 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de respuesta (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
1[6]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	52/100 (52%)	65/101 (64.4%)	RR 0.81 (0.64 to 2.68)	12 fewer per 100 (from 23 fewer to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/100 (0%)[4]	0%	OR 1.27 (0.71 to 2.29)[5]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/100 (0%)[4]	0%	OR 1.61 (0.68 to 3.77)[5]	-		CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	101[4]	100[4]	-	SMD 0.10 lower (0.38 lower to 0.18 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/100 (0%)[4]	0%	OR 1.18 (0.54 to 2.58)[5]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013

[2] Información de desenlace incompleta

[3] Intervalo de confianza amplio que va desde en contra hasta a favor de la intervención

[4] Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

[5] n: 196 sujetos reportados en el apéndice 8

[6] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[7] Los estudios tienen riesgo no claro de sesgo

[8] Intervalo de confianza amplio

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Hartling 2012(3) Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de respuesta (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de sujetos con reducción del 50% en PANSS o del 40% en BPRS, o el más bajo definido por los autores)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	85/154 (55.2%)	88/152 (57.9%)	RR 0.95 (0.78 to 1.16)	3 fewer per 100 (from 13 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Hartling 2012 y/o Abou-Setta 2012

[2] Los estudios tienen riesgo no claro de sesgo

[3] Intervalo de confianza amplio que va desde en contra hasta a favor de la intervención

Levomepromazina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la levomepromazina comparada con el haloperidol para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Sivaraman 2010(17)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Haloperidol	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Disminución de 20% en la escala de PANSS)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	10/21 (47.6%)	8/20 (40%)	RR 1.19 (0.59 to 2.4)	8 more per 100 (from 16 fewer to 56 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: Estado Mental Síntomas Negativos (follow-up mean 4 weeks; measured with: Subescala de PANSS síntomas negativos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	serious[1]	none	21	20	-	MD 0.10 higher (5 lower to 5.2 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: Estado Mental Síntomas Positivos (follow-up mean 4 weeks; measured with: Subescala de PANSS síntomas positivos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	serious[1]	none	21	20	-	MD 1.00 higher (4.77 lower to 6.77 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Sujetos con puntajes en CGI iguales o inferiores a no mucho mejor)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	14/21 (66.7%)	10/20 (50%)	RR 1.33 (0.78 to 2.27)	17 more per 100 (from 11 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Dejar el estudio por cualquier razón (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos-)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	7/21 (33.3%)	6/20 (30%)	RR 1.11 (0.45 to 2.74)	3 more per 100 (from 17 fewer to 52 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Dejar el estudio por efectos adversos (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos-)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Haloperidol	Relative (95% CI)	Absolute		
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[1]	none	2/21 (9.5%)	0/20 (0%)	RR 4.77 (0.24 to 93.67)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: somnolencia o sedación (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	7/21 (33.3%)	11/20 (55%)	RR 0.61 (0.29 to 1.25)	21 fewer per 100 (from 39 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] El intervalo de confianza cruza el umbral entre mejoría y no mejoría.

[2] Intervalo de confianza amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse la levomepromazina comparada con la clorpromazina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Sivaraman 2010(17)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos (follow-up 30 weeks; measured with: BPRS (Brief Psychiatric Rating scale); range of scores: 18-126; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2,3]	reporting bias[1]	19	19	-	MD 9 lower (17.46 to 0.54 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos negativos (follow-up 30 weeks; measured with: PANSS - subescala de síntomas negativos; range of scores: 7-49; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2,3]	reporting bias[1]	19	19	-	MD 4.0 lower (7.31 to 0.69 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos positivos (follow-up 30 weeks; measured with: PANSS Subescala de síntomas positivos; range of scores: 7-49; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2,3]	reporting bias[1]	19	19	-	MD 4.9 lower (9.46 to 0.34 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado global (CGI) (follow-up 30 weeks; measured with: CGI; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[2,3]	reporting bias[1]	19	19	-	MD 0.80 lower (1.51 to 0.09 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por cualquier razón (follow-up 20 weeks; assessed with: Número de abandonos tempranos)												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	very serious[2,5]	reporting bias	2/14 (14.3%)	1/14 (7.1%)	RR 2 (0.2 to 19.62)	7 more per 100 (from 6 fewer to 100 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por efectos adversos (follow-up 20 weeks; assessed with: Número de abandonos tempranos)												
1	randomised trials	serious[4]	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	very serious[2,5]	reporting bias	2/14 (14.3%)	1/14 (7.1%)	RR 2 (0.2 to 19.62)	7 more per 100 (from 6 fewer to 100 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos - Acatisia (follow-up 30 weeks; measured with: ESRS; range of scores: 0-6; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	reporting bias[1]	19	19	-	MD 1.30 lower (2.14 to 0.46 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos-Parkinsonismo (follow-up 30 weeks; measured with: ESRS -; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Levomepromazina**	**Clorpromazina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	very serious	reporting bias[1]	19	19	-	MD 0.3 higher (4.89 lower to 5.49 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 30 weeks; measured with: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[1]	no serious indirectness	serious[6]	reporting bias[1,2]	19	19	-	MD 3.9 lower (6.03 to 1.77 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Es un sólo estudio

[2] Tamaño de la muestra es muy pequeño.

[3] Está por debajo del umbral clínico

[4] Reporte selectivo de resultados y pobre información sobre desenlaces incompletos, ocultamiento y aleatorización.

[5] El intervalo de confianza sobrepasa el 1 y es muy amplio.

[6] Se desconocen los valores mínimos y máximos que emplearon los investigadores para determinar los puntajes de la escala. No es posible establecer un umbral clínico.

Pregunta: ¿Debería usarse la levomepromazina comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Sivaraman 2010(17)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Levomepromazina**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandono del estudio por cualquier razón (follow-up 30 days; assessed with: Número de abandonos tempranos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	17/32 (53.1%)	20/32 (62.5%)	RR 0.85 (0.56 to 1.3)	94 fewer per 1000 (from 275 fewer to 187 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: somnolencia (follow-up 30 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	0/17 (0%)	3/20 (15%)	RR 0.17 (0.01 to 3.02)	125 fewer per 1000 (from 149 fewer to 303 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] El estudio permitía "reemplazar" participantes que abandonaban por otros nuevos.

[2] Un solo estudio

[3] Riesgo relativo que cruza el 1.

Pregunta: ¿Debería usarse la levomepromazina comparada con la risperidona para la esquziofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Sivaraman 2010(17)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 weeks; measured with: BPRS; range of scores: 18-126; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[2]	none	21	21	-	MD 10.3 higher (0.29 to 20.31 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: estado mental, mejoría síntomas psicóticos) 2 (follow-up 4 weeks; measured with: PANSS-Global; range of scores: 30-210; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[2]	none	21	21	-	MD 22.10 higher (5.8 to 38.4 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: estado mental, síntomas negativos (follow-up mean 4 weeks; measured with: PANSS-Subescala síntomas negativos; range of scores: 7-49; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	21	21	-	MD 3.60 higher (1.04 lower to 8.24 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Respuesta al tratamiento: estado mental, síntomas positivos (follow-up mean 4 weeks; measured with: PANSS Subescala síntomas positivos; range of scores: 7-49; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[2]	none	21	21	-	MD 6.60 higher (0.58 to 12.62 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Estado Global (follow-up mean 4 weeks; assessed with: sujetos con puntaje en CGI igual o inferior a no mucho mejor)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[4]	none	14/21 (66.7%)	6/21 (28.6%)	RR 2.33 (1.11 to 4.89)	38 more per 100 (from 3 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por cualquier razón (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de abandonos tempranos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Levomepromazina	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[5]	none	7/21 (33.3%)	4/21 (19%)	RR 1.75 (0.6 to 5.1)	14 more per 100 (from 8 fewer to 78 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por efectos adversos (follow-up 4 weeks; assessed with: Número de abandonos tempranos por efectos adversos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	very serious[5]	none	2/21 (9.5%)	0/21 (0%)	RR 5.00 (0.25 to 98.27)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: SEP Parkinsonismo (follow-up mean 4 weeks; measured with: ESRS-subescala parkinsonismo; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	21	21	-	MD 1.50 lower (3.93 lower to 0.93 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Disquinesia (follow-up mean 4 weeks; measured with: ESRS-Subescala disquinesia; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	21	21	-	MD 0.50 lower (1.73 lower to 0.73 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es clara la aleatorización y el enmascaramiento.

[2] Un solo estudio

[3] El intervalo de confianza cruza el 0.

[4] intervalo de confianza muy amplio tamaño de la muestra pequeño

[5] El intervalo de confianza del riesgo relativo cruza el 1.

Sulpiride comparado con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el sulpiride comparado con los antipsicóticos típicos para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Soares 2000(18)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Sulpiride**	**Antipsicóticos típicos**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandono temprano del estudio: cualquier razón												
10	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/278 (0%)	60%	RR 0.84 (0.66 to 1.08)	96 fewer per 1000 (from 204 fewer to 48 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Abandono temprano por efectos secundarios												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/181 (0%)	20%	RR 0.47 (0.15 to 1.44)	106 fewer per 1000 (from 170 fewer to 88 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
No egreso a las 8 semanas (follow-up mean 8 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/25 (0%)	1/25 (4%)	RR 0.33 (0.01 to 7.81)	27 fewer per 1000 (from 40 fewer to 272 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
								0%		-		
Muerte por suicido (follow-up mean 8 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/25 (0%)	1%	RR 0.33 (0.01 to 7.81)	7 fewer per 1000 (from 10 fewer to 68 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
Trastornos del movimiento: Acatisia												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/211 (0%)	0%	RR 0.71 (0.39 to 1.31)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Trastornos del movimiento: Disquinesia												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sulpiride	Antipsicóticos típicos	Relative (95% CI)	Absolute		
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	10/68 (14.7%)	20/76 (26.3%)	RR 0.51 (0.27 to 0.96)	129 fewer per 1000 (from 11 fewer to 192 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
								0%		-		
Trastornos del movimiento: Distonía												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	58/193 (30.1%)	70/211 (33.2%)	RR 0.88 (0.67 to 1.15)	40 fewer per 1000 (from 109 fewer to 50 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
								0%		-		
Ganancia de peso												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	11/90 (12.2%)	9/92 (9.8%)	RR 1.13 (0.51 to 2.53)	13 more per 1000 (from 48 fewer to 150 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
								0%		-		
Somnolencia												
7	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	59/218 (27.1%)	74/221 (33.5%)	RR 0.83 (0.52 to 1.31)	57 fewer per 1000 (from 161 fewer to 104 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
								0%		-		

[1] Riesgo poco claro de sesgo de selección.

[2] No explanation was provided

[3] Intervalo de confianza amplio que va desde aumentar hasta disminuir el riesgo

[4] Intervalo de confianza amplio

Trifluoperazina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la trifluoperazina comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?[1]

Bibliografía: Abou-Setta 2012 (4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Trifluoperazina**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 1 weeks; measured with: BPRS, cambio en el puntaje promedio; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	20	5	-	SMD 2.5 higher (4.19 lower to 9.19 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] El estudio de AHRQ utilizó el sistema EPC GRADE el cual es compatible con éste. Por lo que se decide usar la calificación que ellos le dieron y transcribirla a este formato de GRADE.

[2] Reporte del análisis del AHRQ.

[3] No reportan si hay conflictos de interés.

[4] El SMD cruza el 0.

Pregunta: ¿Debería usarse la trifluoperazina comparada con los antipsicóticos típicos para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Marques 2004(19)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Trifluoperazina	Antipsicóticos típicos	Relative (95% CI)	Absolute		
Estado Global (No mejoría) (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: CGI - Número de eventos)												
22	randomised trials	serious[1,2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	209/406 (51.5%)	203/410 (49.5%)	RR 1.04 (0.94 to 1.15)	2 more per 100 (from 3 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por cualquier causa (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: Número de eventos)												
22	randomised trials	serious[2]	serious[4]	no serious indirectness	serious[3]	none	65/460 (14.1%)	59/470 (12.6%)	RR 1.15 (0.83 to 1.58)	2 more per 100 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: Cualquier evento)												
12	randomised trials	serious[1,2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	129/240 (53.8%)	113/245 (46.1%)	RR 1.12 (0.88 to 1.42)	6 more per 100 (from 6 fewer to 19 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos Adversos: somnolencia (follow-up 16 a 24 weeks; assessed with: Número de eventos)												
22	randomised trials	serious[1,2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	111/409 (27.1%)	135/407 (33.2%)	RR 0.89 (0.72 to 1.1)	4 fewer per 100 (from 9 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hematológicos (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Cualquiera)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency[5]	serious[6]	serious[3]	none	6/44 (13.6%)	3/43 (7%)	RR 1.95 (0.52 to 7.32)	7 more per 100 (from 3 fewer to 44 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
Efectos adversos: cardiovasculares (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Cualquier evento-número de eventos)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	15/63 (23.8%)	13/66 (19.7%)	-	20 fewer per 100 (from 20 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Alta tasa de deserción.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[3] Intervalo de confianza cruza umbral de beneficio y no beneficio.

[4] Intervalos de confianza amplios que no se sobreponen entre estudios.

[5] Un solo estudio.

[6] No es específico de agranulocitosis.

Pregunta: ¿Debería usarse el Trifluoperazina comparada con los antipsicóticos atípicos para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Marques 2004(19)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Trifluoperazina**	**Antipsicóticos atípicos**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Estado Global (No mejoría) (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	8/19 (42.1%)	9/19 (47.4%)	RR 0.89 (0.44 to 1.81)	5 fewer per 100 (from 27 fewer to 38 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por cualquier causa (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[2]	none	1/19 (5.3%)	2/19 (10.5%)	RR 0.50 (0.05 to 5.06)	5 fewer per 100 (from 10 fewer to 43 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales agudos (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Uso antiparkinsonianos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[2]	none	2/19 (10.5%)	2/19 (10.5%)	RR 1.00 (0.16 to 6.38)	0 fewer per 100 (from 9 fewer to 57 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[3] Un solo estudio.

Zotepina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol frente la zotepina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Zotepina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.16 lower (0.55 lower to 0.24 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[5]	30%	OR 1.05 (0.5 to 2.2)[4]	10 more per 1000 (from 124 fewer to 185 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 weeks; measured with: Diferencia en ganancia de peso entre grupos; Better indicated by lower values)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.62 lower (0.91 to 0.34 lower)[4]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que requirieron uso de medicación antiparkinsonismo)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[5]	20%	OR 1.90 (0.85 to 4.22)[4]	122 more per 1000 (from 25 fewer to 313 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 weeks; assessed with: Proporción de personas que presentan el evento)												
4[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-[5]	40%	OR 0.44 (0.17 to 1.13)[4]	173 fewer per 1000 (from 298 fewer to 30 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Leucht 2013 ------ En el apéndice 3 reportan 5 estudios incluidos con esta comparación con un total de 379 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de 4 estudios con 260 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] Ninguno de los estudios incluidos cuenta con métodos claros de aleatorización. Tres estudios sin métodos claros de enmascaramiento. Dos estudios con alto riesgo de sesgo por pérdidas en el seguimiento.

[3] Intervalo de confianza amplio, consistente con efecto benéfico y mayor riesgo con la intervención.

[4] n: 260 sujetos

[5] No hay datos sobre el número de eventos en cada uno de los brazos de estudio.

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina frente la zotepina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Zotepina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up mean 4 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 0.76 higher (0.36 to 1.16 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 4 weeks; measured with: número de eventos; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0	-	-	SMD 1.98 higher (0.87 to 4.49 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos secundarios: ganancia de peso (follow-up mean 4 weeks; measured with: Variación de peso; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.20 lower (0.58 lower to 0.18 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 4 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-	0%	OR 0.72 (0.35 to 1.5)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Zotepina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Efectos adversos: aumento de la prolactina (follow-up mean 4 weeks; measured with: Diferencia en los niveles séricos de prolactina; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.21 higher (0.08 lower to 0.5 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 4 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	-	0%	OR 0.92 (0.4 to 2.08)[4]	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	

[1] En el apéndice 3 reportan 2 estudios incluidos con esta comparación con un total de 218 sujetos, en el apéndice 8 sólo reportan los resultados de un estudio con 105 sujetos, se toma este último dato para el análisis

[2] El estudio tiene riesgos no claros de sesgo de selección, cegamiento de desenlaces subjetivos, sesgo de reporte y otros sesgos.

[3] Intervalo de confianza amplio

[4] n: 105 sujetos reportados en el apéndice 8

[5] Intervalo de confianza amplio que va desde a favor hasta en contra de la intervención

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina frente la zotepina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Zotepina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos) (follow-up 6 a 12 weeks; measured with: PANSS o BPRS, diferencia en el puntaje total; Better indicated by lower values)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	49[4]	60[4]	-	SMD 0.42 lower (1.09 lower to 0.25 higher)[5]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	0/49 (0%)[4,6]	39.4%[7]	OR 0.58 (0.18 to 1.91)[5]	12 fewer per 100 (from 29 fewer to 16 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up 6 a 12 weeks; assessed with: Uso de medicación Anti-Parkinsoniana)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[8]	none	0/49 (0%)[6]	9.5%[7]	OR 0.03 (0.01 to 0.61)[5]	9 fewer per 100 (from 3 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 12 weeks; measured with: Prolactina en sangre (ng/ml); Better indicated by lower values)												
1[9]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35	24	-	MD 33.40 lower (14.87 to 51.93 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL[9]

1 Leucht 2013

2 Riesgo de selección en ambos estudios. Estudio de Lin con 6 de 7 evaluaciones no claras para sesgos.

3 El intervalo de confianza cruza el límite de mejoría y no mejoría.

4 Sumatoria de participantes calculada a partir de los datos de los estudios incluidos registrados en el apéndice 3

5 n: 109 sujetos reportados en el apéndice 8

6 El estudio de Leucht 2013 no reporta el número de eventos individuales.

7 Leucht 2009 comparaciones AP frente a placebo

8 Intervalo de confianza muy amplio

9 Estudio de Subrayarían 2010

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona frente la zotepina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda?

Bibliografía: NICE 82 (2)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona**	**Zotepina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 4 weeks; measured with: Escala de BPRS; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	20	20	-	MD 1.30 higher (10.35 lower to 12.95 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Síntomas extrapiramidales (follow-up mean 4 weeks; measured with: Escala de Simpson-Angus ; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	20	20	-	MD 2.50 higher (0.05 lower to 5.05 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Evidencia de NICE 82

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de mejoría y no mejoría.

Comparaciones indirectas entre los antipsicóticos

Amisulpirida comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con el aripiprazol para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Aripiprazol	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.23 lower (0.37 to 0.08 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	46.5%[4]	OR 0.71 (0.51 to 0.96)[5]	8 fewer per 100 (from 1 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none	-	13%[4]	OR 0.71 (0.38 to 1.51)[5]	3 fewer per 100 (from 8 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Ganancia de Peso (follow-up mean 6 weeks; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none	0	-	-	SMD 0.03 higher (0.15 lower to 0.21 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none	-	7%	OR 0.70 (0.34 to 1.66)	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Aripiprazol	Relative (95% CI)	Absolute		
Prolongación del QT (follow-up mean 6 weeks; measured with: QT corregido; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.65 higher (0.35 to 0.93 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] Resultados agrupados de Leucht 2009 AP frente a placebo

[5] Teniendo en cuenta la forma de presentación de los resultados en Leucht 2013 se calculan los recíprocos correspondientes, de tal forma que valores mayores a 1 indiquen un mayor riesgo de presentar el desenlace con la intervención respecto al comparador, como comúnmente se interpretan los resultados

[6] El intervalo cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la asenapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.27 lower (0.45 to 0.1 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	47%	OR 0.63 (0.43 to 0.89)	11 fewer per 100 (from 3 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	5%	OR 0.89 (0.43 to 2.12)	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	0	-	-	SMD 0.03 lower (0.24 lower to 0.17 higher)[5]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	10%[6]	OR 0.39 (0.16 to 1.17)[7]	6 fewer per 100 (from 8 fewer to 2 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Prolongación del QT (follow-up mean 6 weeks; measured with: QTc; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	0	-	-	SMD 0.36 higher (0.08 lower to 0.79 higher)[5]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[5] Se calculó el inverso según indicación de los autores.

[6] Reporte de varios estudios.

[7] Se calculó el recíproco según indicación de los autores.

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en Adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.22 higher (0.04 to 0.41 higher)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[5]	none	-	37.5%[6]	OR 0.91 (0.59 to 1.45)[7]	2 fewer per 100 (from 11 fewer to 9 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	1%	OR 5.00 (2.17 to 14.48)[7]	4 more per 100 (from 1 more to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Ganancia de Peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.45 lower (0.82 to 0.09 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	35%	OR 0.14 (0.07 to 0.35)[7]	28 fewer per 100 (from 19 fewer to 31 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] Se calculó el inverso según las indicaciones de los autores.

[5] El intervalo de confianza cruza el punto de beneficio y no beneficio.

[6] Resultados agrupados de Leucht 2009 AP frente a placebo

[7] Se calculó el recíproco según indicaciones de los autores.

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.16 lower (0.32 lower to 0 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	30%	OR 0.90 (0.62 to 1.24)	2 fewer per 100 (from 9 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	30%	OR 0.81 (0.43 to 1.69)[5]	4 fewer per 100 (from 14 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.18 lower (0.36 lower to 0 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	8%	OR 0.91 (0.46 to 2.08)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: QTc; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.61 higher (0.28 to 0.94 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[5] Se calculó el inverso según indicaciones de los autores.

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en Adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS,PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.22 lower (0.25 to 0.08 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	38%[4]	OR 0.70 (0.51 to 0.95)	8 fewer per 100 (from 1 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amisulprida	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación anti-parkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[5]	none	-	10%[4]	OR 1.47 (0.81 to 2.85)[6]	4 more per 100 (from 2 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Ganancia de Peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.23 lower (0.41 to 0.07 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	-	17%[7]	OR 0.34 (0.19 to 0.69)	10 fewer per 100 (from 5 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Prolongación de QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: QTc; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.48 higher (0.19 to 0.76 higher)[6]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] Resultados agrupados Leucht 2009

[5] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[6] Se calculó el inverso según indicaciones de los autores.

[7] Reporte de varios estudios.

Aripiprazol comparado con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparada con la asenapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.05 lower (0.2 lower to 0.1 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	40%	OR 0.90 (0.68 to 1.18)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	7.5%	OR 0.68 (0.34 to 1.56)[6]	2 fewer per 100 (from 5 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision[7]	none	0	-	-	SMD 0.06 lower (0.25 lower to 0.12 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	10%	OR 0.52 (0.22 to 1.51)[6]	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.34 lower (0.68 lower to 0 higher)[8]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Asenapina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.29 lower (0.66 lower to 0.05 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de riesgo

[6] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[7] El intervalo de confianza incluye las categorías de tamaño del efecto muy bajo y medio.

[8] Valores por debajo de -0.8 implican tamaños del efecto grandes y clínicamente significativos

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.45 higher (0.28 to 0.62 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Clozapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[6]	none	-	38%[7]	OR 1.31 (0.91 to 1.96)[5]	7 more per 100 (from 2 fewer to 17 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	1%	OR 3.84 (1.69 to 11.11)[5]	3 more per 100 (from 1 more to 9 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.49 lower (0.83 to 0.13 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	-	30%	OR 0.19 (0.09 to 0.45)[5]	22 fewer per 100 (from 14 fewer to 26 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[6] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con riesgo o ausencia de este.

[7] Leucht 2009 comparaciones de AP contra placebo

[8] El intervalo de confianza es amplio, consistente con riesgo clínicamente bajo y significativo.

[9] Aunque el intervalo de confianza es amplio, ambos límites son clínicamente significativos

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Paliperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.07 higher (0.08 lower to 0.2 higher)[5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[6]	none	-	30%	OR 1.26 (0.98 to 1.66)	5 more per 100 (from 0 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[6]	none	-	30%	OR 0.62 (0.35 to 1.21)[5]	9 fewer per 100 (from 17 fewer to 4 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision[7]	none	0	-	-	SMD 0.21 lower (0.37 to 0.06 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[6]	none	-	8%[8]	OR 1.38 (0.65 to 2.63)	3 more per 100 (from 3 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.51 lower (1.83 to 1.19 lower)[9]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised	serious[1]	no serious	serious[4]	no serious	none	0	-	-	SMD 0.04	⊕⊕⊖⊖	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials		inconsistency[3]		imprecision					lower (0.29 lower to 0.23 higher)	LOW	

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[6] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de riesgo

[7] El intervalo de confianza incluye las categorías de tamaño del efecto muy bajo y medio.

[8] Por definir

[9] Valores por debajo de -0.8 implican tamaños del efecto grande y clínicamente significativo

Asenapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Asenapina**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Eficacia general (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.50 higher (0.3 to 0.69 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision[5]	none	-	38%[6]	OR 1.47 (0.99 to 2.32)[7]	9 more per 100 (from 0 fewer to 21 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[8]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	1%	OR 5.00 (2.38 to 16.66)[7]	4 more per 100 (from 1 more to 13 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.42 lower (0.79 to 0.06 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[10]	none	-	30%	OR 0.31 (0.13 to 0.94)	18 fewer per 100 (from 1 fewer to 25 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Intervalo de confianza amplio y compatible con presencia y ausencia de riesgo

[6] Resultados de agrupados de abandono por cualquier causa Leucht 2009

[7] Se calcula de acurdo con la indicación del autor

[8] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[9] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con un efecto grande y ausente.

[10] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo bajo y alto

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Asenapina**	**Paliperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.11 higher (0.05 to 0.28 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	30%[5]	OR 1.40 (1.05 to 1.75)[6]	7 more per 100 (from 1 more to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	-	30%[5]	OR 1.20 (0.54 to 2.34)	4 more per 100 (from 11 fewer to 20 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.15 lower (0.34 to 0.04 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	-	8%	OR 2.47 (0.89 to 5.49)	10 more per 100 (from 1 fewer to 24 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.18 lower (1.49 to 0.86 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.25 higher (0.16 lower to 0.67 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Se aproxima a la de la risperidona reportada en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo

[6] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[8] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado a pequeño y ausente

[9] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la quetiapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.05 higher (0.09 lower to 0.2 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	38%[6]	OR 1.11 (0.84 to 1.47)[7]	2 more per 100 (from 4 fewer to 9 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	10%[6]	OR 1.49 (0.79 to 3.22)	4 more per 100 (from 2 fewer to 16 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.20 lower (0.38 to 0.03 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	17%	OR 0.74 (0.35 to 1.88)[7]	4 fewer per 100 (from 10 fewer to 11 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.17 higher (0.12 to 0.47 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.12 higher (0.23 lower to 0.49 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Intervalo de confianza compatible con ausencia y presencia de riesgo

[6] Reportado en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo en fase aguda

[7] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[8] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y ausente

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Asenapina**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.01 higher (0.14 lower to 0.17 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	48%[5]	OR 0.94 (0.71 to 1.28)[6]	2 fewer per 100 (from 8 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	-	21.3%[8]	OR 1.07 (0.49 to 2.04)	1 more per 100 (from 10 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised	serious[2]	no serious	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.13 higher	⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Asenapina	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials		inconsistency[3]							(0.06 lower to 0.32 higher)	VERY LOW	
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	-	16%[8]	OR 0.73 (0.34 to 1.88)[6]	4 fewer per 100 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.13 lower (0.46 lower to 0.2 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[10]	none	0	-	-	SMD 0.11 lower (0.47 lower to 0.25 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Proporción de abandonos por cualquier causa antes de los 18 meses reportados en el estudio CATIE fase 1

[6] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[8] Reportado Leucht 2009 en comparaciones con placebo en fase aguda

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y bajo

[10] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y bajo a favor y en contra

Clozapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS,PANSS; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.38 lower (0.57 to 0.2 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	-	30%[5]	OR 0.97 (0.63 to 1.42)	6 fewer per 1000 (from 87 fewer to 78 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none	-	32%[5]	OR 0.17 (0.06 to 0.39)	25 fewer per 100 (from 16 fewer to 29 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up mean 6 weeks; measured with: Peso del paciente; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	0	-	-	SMD 0.27 higher (0.08 lower to 0.63 higher)[7]	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none	-	30%	OR 6.64 (2.97 to 12.93)	44 more per 100 (from 26 more to 55 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para

reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[4] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[5] Resultados agrupados de Leucht 2009.

[6] El intervalo de confianza es muy amplio.

[7] Se calculó el inverso según indicación de los autores.

Haloperidol comparado con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la paliperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.05 higher (0.08 lower to 0.16 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	30%[5]	OR 1.67 (1.33 to 2.08)[6]	12 more per 100 (from 6 more to 17 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	33%[5]	OR 2.63 (1.66 to 4.16)[6]	23 more per 100 (from 12 more to 34 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Paliperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.29 lower (0.42 to 0.16 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	40%[9]	OR 2.08 (1.19 to 3.39)[6]	18 more per 100 (from 4 more to 29 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[10]	none	0	-	-	SMD 0.60 lower (0.85 to 0.35 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[11]	none	0	-	-	SMD 0.06 higher (0.17 lower to 0.3 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Se aproxima a la de Risperidona reportada en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo

[6] Teniendo en cuenta la forma de presentación de los resultados en Leucht 2013 se calculan los recíprocos correspondientes, de tal forma que valores mayores a 1 indiquen un mayor riesgo de presentar el desenlace con la intervención respecto al comparador, como comúnmente se interpretan los resultados.

[7] El intervalo de confianza incluye las categorías de tamaño del efecto muy bajo y medio.

[8] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de riesgo

[9] Rango de varios estudios

[10] Intervalo de confianza amplio y consistente con riesgo bajo y alto

[11] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

Paliperidona comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos)[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.07 lower (0.19 lower to 0.06 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	30%[6]	OR 0.89 (0.71 to 1.13)[7]	2 fewer per 100 (from 7 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	32%[6]	OR 0.82 (0.52 to 1.4)[7]	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 8 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.04 lower (0.17 lower to 0.09 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	8%	OR 0.54 (0.32 to 0.96)[7]	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.07 higher (0.19 lower to 0.33 higher)[7]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.21 lower (0.46 lower to 0.04 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[6] Reportado en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo en fase aguda

[7] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[8] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y bajo

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con la ziprasidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos en fase aguda de la enfermedad?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta al tratamiento (estado mental: mejoría de los síntomas psicóticos)[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.10 lower (0.24 lower to 0.04 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	45.7%[5]	OR 0.68 (0.52 to 1.13)[6]	9 fewer per 100 (from 15 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	-	21.3%[5]	OR 1.17 (0.64 to 1.98)[6]	3 more per 100 (from 7 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.28 higher (0.13 to 0.43 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	16%	OR 0.35 (0.2 to 0.64)[6]	10 fewer per 100 (from 5 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 1.05 higher (0.73 to 1.36 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: Prolongación del QTc (follow-up mean 6 weeks; measured with: EKG; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.37 lower (0.61 to 0.13 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Reportado en Leucht 2009 en comparaciones contra placebo en fase aguda

[6] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

[7] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo

[8] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y bajo

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con un efecto moderado y bajo

Olanzapina comparada con otros antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la clorpromazina para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.21 lower (0.37 to 0.05 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	30%[6]	OR 0.72 (0.54 to 0.94)	6 fewer per 100 (from 1 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso [1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.19 higher (0.02 lower to 0.4 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	42%	OR 0.42 (0.2 to 0.77)	19 fewer per 100 (from 6 fewer to 29 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 0.02 lower (0.67 lower to 0.63 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised	serious[2]	no serious	serious[4]	serious[10]	none	-	40%[11]	OR 0.48	16 fewer per	⊕⊖⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials		inconsistency[3]						(0.32 to 0.84)[12]	100 (from 4 fewer to 22 fewer)	VERY LOW	

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] El intervalo de confianza es amplio y compatible con un beneficio pequeño y ausente

[6] Proporción de abandonos por cualquier causa antes de los 18 meses reportados en el estudio CATIE fase 1

[7] El intervalo de confianza incluye las categorías de tamaño del efecto muy bajo y medio.

[8] Intervalo de confianza amplio.

[9] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

[10] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con presencia o ausencia de riesgo

[11] Rango de varios estudios

[12] Se calculó el inverso

Otros antipsicóticos comparados con clorpromazina

Pregunta: ¿Debería usarse la paliperidona comparada con la clorpromazina para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.11 lower (0.3 lower to 0.08 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	30%[6]	OR 0.75 (0.53 to 1.02)	6 fewer per 100 (from 11 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[7] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 0.17 lower (0.41 lower to 0.06 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	-	47%	OR 1.53 (0.67 to 3.04)	11 more per 100 (from 10 fewer to 26 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[7]	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[8]	none	0	-	-	SMD 1.14 higher (0.46 to 1.81 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paliperidona	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
1[7]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	40%[9]	OR 0.17 (0.09 to 0.34)[10]	30 fewer per 100 (from 22 fewer to 34 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con beneficio o ausencia de este.

[6] Proporción de abandonos por cualquier causa antes de los 18 meses reportados en el estudio CATIE fase 1 y otros estudios

[7] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[8] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

[9] Rango de varios estudios

[10] Se calculó el valor reciproco de acuerdo con la indicación del artículo Leucht 2013

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona comparada con la clorpromazina para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
Respuesta: Eficacia general (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.18 lower (0.32 to 0.02 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision[5]	none	-	64%[6]	OR 0.83 (0.61 to 1.08)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 2 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.13 lower (0.35 lower to 0.09 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[8]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	47%	OR 1.29 (0.62 to 2.37)	6 more per 100 (from 12 fewer to 21 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	0	-	-	SMD 1.07 higher (0.42 to 1.72 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	-	40%[10]	OR 0.31 (0.19 to 0.54)	23 fewer per 100 (from 14 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Intervalo de confianza amplio y compatible con presencia y ausencia de riesgo

[6] Proporción de abandonos por cualquier causa antes de los 18 meses reportados en el estudio CATIE fase 1 y otros estudios

[7] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con daño o ausencia de este.

[8] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[9] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con un efecto moderado y grande.

[10] Rango de varios estudios

Pregunta: ¿Debería usarse la ziprasidona comparada con la clorpromazina para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Leucht 2013(1)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Ziprasidona**	**Clorpromazina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Respuesta: Eficacia general (follow-up mean 6 weeks; measured with: BPRS, PANSS, puntaje total; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	0	-	-	SMD 0.01 lower (0.19 lower to 0.16 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	64%[6]	OR 1.11 (0.8 to 1.04)	2 more per 100 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso[1] (follow-up mean 6 weeks; measured with: Cambio en el peso corporal; Better indicated by lower values)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[7]	none	0	-	-	SMD 0.45 lower (0.69 to	⊕⊖⊖⊖ VERY	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Clorpromazina	Relative (95% CI)	Absolute		
										0.22 lower)	LOW	
Efectos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Uso de medicación antiparkinsoniana- Número de eventos)												
1[8]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	-	47%	OR 1.71 (0.77 to 3.31)	13 more per 100 (from 6 fewer to 28 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: hiperprolactinemia (follow-up mean 6 weeks; measured with: Prolactina ; Better indicated by higher values)												
1[1]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[5]	none	0	-	-	SMD 0.09 higher (0.59 lower to 0.77 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: sedación (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	serious[4]	serious[9]	none	-	40%[10]	OR 0.48 (0.29 to 0.86)[11]	16 fewer per 100 (from 4 fewer to 24 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[2] En la evaluación general del estudio se encontró un riesgo de sesgo no claro mayor al 50% de selección y cegamiento de desenlaces subjetivos y un alto riesgo de sesgo en el 50% para reporte selectivo de desenlaces y del 40% para sesgo por abandono del estudio.

[3] Asumieron un parámetro común de heterogeneidad para todas las comparaciones. Incluyeron estudios lo más homogéneos posible.

[4] Es el resultado de un meta-análisis de comparaciones múltiples que para obtener ese estimativo realizaron comparaciones indirectas con un modelo ajustado en un contexto de modelos jerárquico bayesiano.

[5] Intervalo de confianza amplio y compatible con presencia y ausencia de riesgo

[6] Proporción de abandonos por cualquier causa antes de los 18 meses reportados en el estudio CATIE fase 1 y otros estudios

[7] El intervalo de confianza es amplio y es consistente con un efecto moderado y bajo.

[8] Este es el resultado de una comparación indirecta, por lo tanto no corresponde a un ensayo en particular reportado en Leucht 2013.

[9] Intervalo de confianza amplio

[10] Rango de varios estudios

[11] Se calculó el reciproco

Pregunta 3

¿Cuál es la intervención farmacológica más efectiva para el manejo conducta violenta o agitación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

Haloperidol comparado con placebo o con otros medicamentos

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con placebo para el paciente agitado?[1]

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
No control a las 2 horas (follow-up 2 a 24 Horas; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	135/155 (87.1%)	64/65 (98.5%)	RR 0.88 (0.82 to 0.95)	12 fewer per 100 (from 5 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: Generales (follow-up mean 1 days; assessed with: 1 o más relacionados con la medicación)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	111/245 (45.3%)	42/150 (28%)	RR 1.64 (1.22 to 2.2)	18 more per 100 (from 6 more to 34 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: Somnolencia (follow-up 1 a 3 days; assessed with: Número de eventos en 24 horas)												
4	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	24/400 (6%)	6/215 (2.8%)	RR 2.28 (0.97 to 5.36)	4 more per 100 (from 0 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Hipotensión (follow-up 1 a 3 days; assessed with: Número de eventos en 24 horas)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	1/69 (1.4%)	0/56 (0%)	RR 1.20 (0.05 to 27.44)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Evento adversos: Distonía (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos en 24 horas)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	2/40 (5%)	0/45 (0%)	RR 5.61 (0.28 to	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

									113.47)			
Abandono del estudio por Eventos adversos (follow-up mean 1 days; assessed with: número de eventos)												
3	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	serious[8]	serious[7]	none	3/274 (1.1%)	0/161 (0%)	RR 1.78 (0.21 to 15.39)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Haloperidol Intramuscular en todos los desenlaces.

[2] No analizan los pacientes que se perdieron del estudio.

[3] No es claro el método de cegamiento y enmascaramiento.

[4] Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)-Excited Component (PEC) score of > or = 14 and a score of > or = 4 on at least 1 PEC item (excitement, hostility, tension, uncooperativeness, or poor impulse control).

[5] Al menos 40% del cambio sobre el basal.

[6] Es una evidencia indirecta del desenlace que se está evaluando (control de la agitación o conducta violenta)

[7] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

[8] Podría incluir eventos adversos relevantes para la guía, no evaluados por el estudio de forma específica.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la olanzapina para el paciente agitado?

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No control a las 2 horas (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	106/126 (84.1%)	95/131 (72.5%)	RR 1.16 (1.02 to 1.32)	12 more per 100 (from 1 more to 23 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: Sedación prolongada (follow-up mean 21 days; assessed with: Número de eventos a las 16 horas)												
1	randomised trials[3]	serious[1,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	14/48 (29.2%)[3]	18/52 (34.6%)[3]	RR 0.84 (0.47 to 1.5)	6 fewer per 100 (from 18 fewer to 17 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos adversos: Sedación prolongada (follow-up mean 21 days; assessed with: Número de eventos a las 24 horas)												
1	randomised trials[3]	serious[1,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	4/48 (8.3%)[3]	7/52 (13.5%)[3]	RR 0.62 (0.19 to 1.98)	5 fewer per 100 (from 11 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: relacionados con medicamentos (follow-up 1 a 21 days; assessed with: Uno o más asociados a medicamentos)												
2	randomised trials	serious[1,4]	no serious inconsistency	serious[5]	no serious imprecision	none	42/72 (58.3%)	36/77 (46.8%)	RR 1.26 (1.01 to 1.59)	12 more per 100 (from 0 more to 28 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Hipotensión (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0/40 (0%)	2/46 (4.3%)	RR 0.23 (0.01 to 4.64)	3 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Distonía (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	11/166 (6.6%)	0/177 (0%)	RR 12.92 (1.67 to 99.78)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono del estudio por eventos adversos (follow-up mean 21 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials[3]	serious[1,4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	8/48 (16.7%)[3]	1/52 (1.9%)[3]	RR 8.67 (1.13 to 66.75)	15 more per 100 (from 0 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] No es claro el seguimiento a los pacientes que no completaron el estudio.

[2] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

[3] Haloperidol por Vía Oral y Olanzapina por Vía Oral.

[4] No es claro el método de cegamiento y enmascaramiento.

[5] No especifican los tipos de eventos adversos.

[6] Intervalo de confianza muy amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la risperidona para el paciente agitado?

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
No control a los 30 minutos (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de paciente despiertos a los 30 minutos)												
1	randomised trials[1]	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	62/79 (78.5%)	78/83 (94%)	RR 0.84 (0.74 to 0.95)	15 fewer per 100 (from 5 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
No control a los 60 minutos (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de paciente despiertos a los 60 minutos)												
1	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/79 (57%)	64/83 (77.1%)	RR 0.74 (0.59 to 0.92)	20 fewer per 100 (from 6 fewer to 32 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: Somnolencia (follow-up mean 1 days; assessed with: número de eventos en 24 horas)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	7/62 (11.3%)	9/62 (14.5%)	RR 0.78 (0.31 to 1.96)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 14 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Distonía (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos en 24 horas)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	3/141 (2.1%)	2/145 (1.4%)	RR 1.44 (0.28 to 7.28)	1 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Utilizaron Haloperidol I.M con benzodiacepina versus Risperidona vía oral con benzodiacepina.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[3] Reporte selectivo de eventos adversos.

[4] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la ziprasidona para el paciente agitado?

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Ziprasidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Eventos adversos: relacionados con medicamentos (follow-up 3 a 7 days; assessed with: uno o más relacionados con medicamentos)												
3	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	195/345 (56.5%)	125/394 (31.7%)	RR 1.77 (1.49 to 2.11)	24 more per 100 (from 16 more to 35 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Evento adversos: Distonía (follow-up 3 a 7 days; assessed with: Número de eventos a las 72 horas)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	10/229 (4.4%)	1/279 (0.36%)	RR 10.26 (1.67 to 63.17)	3 more per 100 (from 0 more to 22 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Haloperidol Intramuscular versus Ziprasidona Intramuscular.

[2] No reportan datos de los pacientes que se perdieron en el seguimiento.

[3] No es claro el cegamiento y el enmascaramiento.

[4] Aunque el efecto es hacia la misma dirección, el intervalo de confianza es supremamente amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con el lorazepam para el paciente agitado?

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol	Lorazepam	Relative (95% CI)	Absolute		
No control a los 30 minutos (follow-up mean 2 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	22/30 (73.3%)	21/30 (70%)	RR 1.05 (0.76 to 1.44)	3 more per 100 (from 17 fewer to 31 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
No control a los 90 minutos (follow-up mean 2 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials[1]	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[3]	none	24/35 (68.6%)	11/31 (35.5%)	RR 1.93 (1.14 to 3.27)	33 more per 100 (from 5 more to 81 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: relacionados con medicamentos (follow-up mean 1 days; assessed with: uno o más eventos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	14/35 (40%)	11/31 (35.5%)	-	35 fewer per 100 (from 35 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Distonía (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos en 24 horas)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	4/35 (11.4%)	1/31 (3.2%)	RR 3.54 (0.42 to 30.03)	8 more per 100 (from 2 fewer to 94 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Haloperidol Intramuscular frente a lorazepam Intramuscular.

[2] No es claro el cegamiento o enmascaramiento del estudio.

[3] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la combinación de haloperidol más lorazepam para el paciente agitado?

Bibliografía: Powney 2012 (23)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Haloperidol más lorazepam**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No control a las 3 horas (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/35 (68.6%)	12/32 (37.5%)	RR 1.83 (1.11 to 3.02)	31 more per 100 (from 4 more to 76 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: relacionados con medicamentos (follow-up mean 1 days; assessed with: uno o más eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	14/35 (40%)	11/32 (34.4%)	RR 1.16 (0.62 to 2.18)	5 more per 100 (from 13 fewer to 41 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Distonía (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	4/35 (11.4%)	0/32 (0%)	RR 8.25 (0.46 to 147.45)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento del estudio.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Olanzapina comparada con placebo o con otros medicamentos

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con placebo para el paciente agitado?

Bibliografía: Belgamwar 2005 (24)(22)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No respuesta a las 2 horas (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	165/552 (29.9%)	128/217 (59%)	RR 0.49 (0.42 to 0.59)	30 fewer per 100 (from 24 fewer to 34 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 1 days; assessed with: Uso de medicación anticolinérgica en 24 horas)												
3	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	15/415 (3.6%)	5/155 (3.2%)	RR 1.27 (0.49 to 3.26)	1 more per 100 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[2] Como medida de efectividad de la medicación.

[3] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada conl lorazepam para el paciente agitado?

Bibliografía: Belgamwar 2005 (24)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olanzapina	Lorazepam	Relative (95% CI)	Absolute		
No respuesta a las 2 horas (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	68/236 (28.8%)	37/119 (31.1%)	RR 0.92 (0.66 to 1.3)	2 fewer per 100 (from 11 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Requerir nuevas dosis (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	55/236 (23.3%)	41/119 (34.5%)	RR 0.68 (0.49 to 0.95)	11 fewer per 100 (from 2 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: cualquiera relacionado con medicamentos (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision[5]	none	35/99 (35.4%)	29/51 (56.9%)	RR 0.62 (0.43 to 0.89)	22 fewer per 100 (from 6 fewer to 32 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos que requirieron uso anticolinérgicos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	9/99 (9.1%)	4/51 (7.8%)	RR 1.16 (0.38 to 3.58)	1 more per 100 (from 5 fewer to 20 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Eventos adversos: somnolencia (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	28/236 (11.9%)	22/119 (18.5%)	RR 0.64 (0.36 to 1.15)	7 fewer per 100 (from 12 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el método de cegamiento y enmascaramiento del estudio.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[3] Evidencia indirecta de no control de los síntomas

[4] No están especificados los tipos de eventos.

[5] Un solo estudio.

Benzodiacepinas comparadas con placebo o con antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse el lorazepam comparado con placebo para el paciente agitado?

Bibliografía: Gillies 2013(25)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lorazepam	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
No mejoría (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	33/51 (64.7%)	37/51 (72.5%)	RR 0.89 (0.69 to 1.16)	8 fewer per 100 (from 22 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: sedación (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	5/51 (9.8%)	3/51 (5.9%)	RR 1.67 (0.42 to 6.61)	4 more per 100 (from 3 fewer to 33 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	1/51 (2%)	3/51 (5.9%)	RR 0.33 (0.04 to 3.1)	4 fewer per 100 (from 6 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el método de cegamiento y enmascaramiento.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

3. No mejoría: definida por cada estudio (en el comportamiento, en el estado mental o en los síntomas)

Pregunta: ¿Debería usarse el lorazepam comparado con la olanzapina para el paciente agitado?

Bibliografía: Gillies 2013(25)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Lorazepam**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No mejoría (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/51 (35.3%)	19/99 (19.2%)	RR 1.84 (1.06 to 3.18)	16 more per 100 (from 1 more to 42 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos: sedación (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos-mediano plazo)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	5/51 (9.8%)	13/99 (13.1%)	RR 0.75 (0.28 to 1.98)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos-mediano plazo)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	1/51 (2%)	8/99 (8.1%)	RR 0.24 (0.03 to 1.89)	6 fewer per 100 (from 8 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y el enmascaramiento.

[2] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse la combinación de midazolam más haloperidol comparada con la olanzapina s para el paciente agitado?

Bibliografía: Gillies 2013(25)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Midazolam más haloperidol**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No mejoría (follow-up mean 12 Horas; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	None	12/30 (40%)	0/30 (0%)	RR 25 (1.55 to 403.99)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos: sedación (follow-up mean 12 Horas; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	None	12/30 (40%)	1/30 (3.3%)	RR 12 (1.66 to 86.59)	37 more per 100 (from 2 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: síntomas extrapiramidales (follow-up mean 12 Horas; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[2]	None	3/30 (10%)	0/30 (0%)	RR 7.00 (0.38 to 129.93)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: hipotensión (follow-up mean 12 Horas; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	serious[2]	None	5/30 (16.7%)	1/30 (3.3%)	RR 5.00 (0.62 to 40.28)	13 more per 100 (from 1 fewer to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro la forma de seguimiento de los pacientes en el estudio.

[2] Intervalo de confianza muy amplio.

[3] Un solo estudio.

Pregunta: ¿Debería usarse la combinación de midazolam más haloperidol comparada con la ziprasidona para el paciente agitado?

Bibliografía: Gillies 2013(25)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Midazolam más haloperidol**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No mejoría (follow-up mean 12 ; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	12/30 (40%)	3/30 (10%)	RR 4.00 (1.25 to 12.75)	30 more per 100 (from 3 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Sedación (follow-up mean 12 ; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	12/30 (40%)	3/30 (10%)	RR 4.00 (1.25 to 12.75)	30 more per 100 (from 3 more to 100 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: Síntomas extrapiramidales (follow-up mean 12 ; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	3/30 (10%)	0/30 (0%)	RR 7.00 (0.38 to 129.93)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: hipotensión (follow-up mean 12 ; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	5/30 (16.7%)	6/30 (20%)	RR 0.83 (0.28 to 2.44)	3 fewer per 100 (from 14 fewer to 29 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el seguimiento a los pacientes.

[2] Aunque es hacia el mismo lado, el intervalo de confianza es amplio.

[3] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

Antipsicóticos de segunda generación comparados con haloperidol

Pregunta: ¿Deberían usarse los antipsicóticos de 2a generación comparados con el haloperidol para el paciente agitado?[1]

Bibliografía: Satterwhaite 2008 (27)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos de depósito de 2da generación**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Distonía Aguda (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
7	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/1344 (0.89%)	30/688 (4.4%)	RR 0.19 (0.1 to 0.39)	4 fewer per 100 (from 3 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Acatisia (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/1038 (1.7%)	27/377 (7.2%)	RR 0.25 (0.14 to 0.44)	5 fewer per 100 (from 4 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Uso de medicamentos anticolinérgicos (follow-up mean 1 days; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/268 (2.2%)	29/166 (17.5%)	RR 0.19 (0.09 to 0.43)	14 fewer per 100 (from 10 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Incluye: Ziprasidona (n=725), Olanzapina (n=268) y Aripiprazol (n=351).

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios. Dos estudios son "open-label" y fueron incluidos en el meta-análisis de los autores.

[3] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

Pregunta 4

4.1. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para prevenir los efectos adversos agudos más frecuentes (acatisia, distonía, parkinsonismo, somnolencia y aumento de peso) por el uso de los antipsicóticos?

4.2. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para tratar los efectos adversos agudos (acatisia, distonía, parkinsonismo y aumento de peso) más frecuentes de los antipsicóticos?

Prevención de efectos adversos

Pregunta: ¿Deberían usarse las intervenciones no farmacológicas para la prevención del aumento de peso comparadas con el manejo usual s para prevenir la ganancia de peso?[1,2]

Bibliografía: Álvarez Jiménez 2008(28)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervenciones para manejo de peso	Terapia usual	Relative (95% CI)	Absolute		
Prevención ganancia de peso (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos de peso; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	95	87	-	WMD 3.05 lower (4.16 to 1.94 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Consejos nutricionales por nutricionistas, ejercicio, terapia con psicología.

[2] No intervención o información no estructurada sobre ganancia de peso.

[3] En la mayoría de estudios no es claro el cegamiento y enmascaramiento.

Pregunta: ¿Deberían usarse las terapias no farmacológicas comparadas con el control (tratamiento usual o no tratamiento) para la prevención de la ganancia de peso secundario a antipsicóticos?[1]

Bibliografía: Caemmerer 2012(29)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Terapias comportamentales**	**No tratamiento**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Prevención ganancia de peso (follow-up 8 a 72 weeks; measured with: cambio en kilogramos con respecto al basal; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	168	156	-	MD 3.23 lower (4.41 to 2.04 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Diferencia en índice de masa corporal (follow-up 12 a 72 weeks; measured with: IMC; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158	148	-	MD 0.96 lower (1.62 to 0.31 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Incluyen: Terapia cognitivo conductual, consejería nutricional, nutrición más ejercicio, nutrición y psicoeducación.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

Tratamiento de efectos adversos

Aumento de peso: cambio de antipsicótico

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la olanzapina para el manejo del aumento de peso por neurolépticos?[1]

Bibliografía: Mukundan 2010 (31)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Olanzapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Peso (follow-up mean 16 weeks; measured with: Peso en kilogramos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	81	77	-	MD 3.21 lower (9.03 lower to 2.61 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Aumento Índice de Masa Corporal (follow-up mean 16 weeks; assessed with: IMC)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecisión	none	8/88 (9.1%)	28/85 (32.9%)	RR 0.28 (0.13 to 0.57)	24 fewer per 100 (from 14 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Aumento Circunferencia abdominal (follow-up mean 16 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	serious[3]	none	60/88 (68.2%)	63/85 (74.1%)	RR 0.92 (0.76 to 1.11)	6 fewer per 100 (from 18 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Cambio de medicamento frente a seguir mismo régimen.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[3] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

[4] Un solo estudio.

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparado con la olanzapina para el manejo del aumento de peso por neurolépticos?

Bibliografía: Mukundan 2010 (31)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Quetiapina**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Peso (follow-up mean 24 weeks; measured with: Peso en Kilogramos; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	61	68	-	MD 1.77 lower (3.93 lower to 0.39 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Promedio cambio en IMC (follow-up mean 24 weeks; measured with: IMC; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	61	68	-	MD 0.52 lower (1.26 lower to 0.22 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la descontinuación del antipsicótico actual para el manejo de peso?

Bibliografía: Mukundan 2010 (31)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Descontinuación antipsicótico actual**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Aumento de peso (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Más del 7% sobre la línea de base)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	3/103 (2.9%)	5/104 (4.8%)	RR 0.61 (0.15 to 2.47)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la titulación y disminución antipsicótico actual por 2 semanas para el manejo de peso?

Bibliografía: Mukundan 2010 (31)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Titulación y disminución antipsicótico actual por 2 semanas**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Aumento de peso (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Aumento del 7% sobre la línea de base)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	3/103 (2.9%)	3/102 (2.9%)	RR 0.99 (0.2 to 4.79)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Aumento de peso: intervenciones no farmacológicas

Pregunta: ¿Deberían usarse las intervenciones no farmacológicas para el manejo de peso comparadas con la terapia usual para el manejo de la ganancia de peso secundaria a antipsicóticos?[1,2]

Bibliografía: Alvarez-Jiménez 2008(28)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Intervenciones manejo de peso**	**Terapia usual**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Pérdida de peso (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158	142	-	WMD 2.32 lower (3.1 to 1.54 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Pérdida de peso en sujetos con esquizofrenia crónica (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos perdidos en pacientes con esquizofrenia crónica; Better indicated by lower values)												
9	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	225	196	-	WMD 2.54 lower (3.2 to 1.87 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Pérdida de peso en sujetos con psicosis de inicio reciente (follow-up mean 12 weeks; measured with: kilogramos perdidos en pacientes con este diagnóstico; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28	33	-	WMD 2.80 lower (4.93 to 0.67 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Consejos nutricionales por nutricionistas, ejercicio, terapia con psicología.

[2] No intervención o información no estructurada sobre ganancia de peso.

[3] En la mayoría de estudios no es claro el cegamiento y enmascaramiento.

Pregunta: ¿Deberían usarse la psicoterapias comparadas con el tratamiento usual para el tratamiento de la ganancia de peso secundaria a antipsicóticos?[1]

Bibliografía: Álvarez-Jiménez 2008(28)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Terapias psicológicas**	**Tratamiento usual**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Terapia individual (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: kilogramos perdidos; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	117	91	-	WMD 2.94 lower (3.79 to 2.08 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Terapia de grupo (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: kilogramos perdidos; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136	138	-	WMD 2.09 lower (3.05 to 1.92 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Terapia Cognitivo Comportamental (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos perdidos; Better indicated by lower values)												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158	150	-	WMD 2.14 lower (2.98 to 1.3 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] No intervención o información no estructurada sobre ganancia de peso.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento.

Pregunta: ¿Debería usarse la terapia comportamental comparado con el no tratamiento para el manejo de la ganancia de peso secundaria a antipsicóticos?[1]

Bibliografía: Caemmerer 2012(29)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Terapias comportamentales**	**No tratamiento**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Cambio en peso (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos de peso; Better indicated by lower values)												
9	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	205	192	-	MD 3.04 lower (4.03 to 2.21 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Cambio en índice de masa corporal (follow-up 12 a 64 weeks; measured with: índice de masa corporal; Better indicated by lower values)												
10	randomised trials	serious[2]	serious[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	246	240	-	MD 0.89 lower (1.59 to 0.18 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Incluyen: Terapia cognitivo conductual, consejería nutricional, nutrición más ejercicio, nutrición y psicoeducación.

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

[3] I2 de 80%

Pregunta: ¿Debería usarse la consejería nutricional comparada con la terapia usual para el manejo de la ganancia de peso secundaria a antipsicóticos?

Bibliografía: Álvarez-Jiménez 2008(28)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Consejería nutricional	Terapia usual	Relative (95% CI)	Absolute		
Disminución del peso (follow-up 12 a 24 weeks; measured with: Kilogramos perdidos; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	95	79	-	MD 3.12 lower (4.1 to 2.14 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

Aumento de peso: otras intervenciones farmacológicas

Pregunta: ¿Debería usarse la metformina comparado con placebo para el manejo de la ganancia de peso secundaria a antipsicóticos?[1]

Bibliografía: Björkhem 2010(32)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metformina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Cambio de peso (follow-up 12 a 14 weeks; measured with: Porcentaje de cambio de peso con respecto a línea de base; Better indicated by lower values)												
5	randomised trials	serious[2]	serious[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	129	135	-	MD 4.82 lower (7.99 to 1.65 lower)[4]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Cambio de peso Hispanos (follow-up 12 a 14 weeks; measured with: Porcentaje de cambio peso con respecto al basal; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metformina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	79	84	-	MD 2.0 lower (3.3 to 0.7 lower)[5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Incluye los siguientes antipsicóticos: Clozapina, Olanzapina, Risperidona y sulpiride

[2] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

[3] I2 de 92%.

[4] Cambio en porcentaje (%) de peso con respecto al basal.

[5] Cambio en porcentaje (%) de peso con respecto al basal.

Pregunta: ¿Debería usarse la metformina comparado con placebo para el aumento de peso por Olanzapina?

Bibliografía: Praharaj 2011 (33)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Metformina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Peso a las 12 semanas (follow-up mean 12 weeks; measured with: Cambio del peso en Kilogramos; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105	105	-	MD 5.02 lower (6.1 to 3.93 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Circunferencia abdominal (follow-up mean 12 weeks; measured with: cambio en centímetros sobre el inicial; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	105	105	-	MD 1.42 lower (3.13 lower to 0.29 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Metformina**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Índice de masa corporal a las 12 semanas (follow-up mean 12 weeks; measured with: IMC; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	105	105	-	MD 1.82 lower (2.19 to 1.44 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento de los estudios.

[2] I2 de 85 %

[3] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Acatisia

Pregunta: ¿Deberían usarse los betabloqueadores comparado con placebo para el manejo de la acatisia inducida por neurolépticos?

Bibliografía: Lima 2004 (30)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Betabloqueadores**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
No remisión (follow-up mean 2 days; assessed with: No reducción del 50% de los síntomas)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	5/6 (83.3%)	4/5 (80%)	RR 1.04 (0.59 to 1.83)	3 more per 100 (from 33 fewer to 66 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Sin cambio o peor (follow-up mean 3 days; assessed with: Según escala de Simpson-Angus)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	1/6 (16.7%)	3/4 (75%)	RR 0.22 (0.03 to 1.45)	58 fewer per 100 (from 73 fewer to 34 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos: cualquiera (follow-up mean 2 days; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/10 (0%)	0/10 (0%)	-	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] No es claro el cegamiento y enmascaramiento del estudio.

[2] El intervalo de confianza cruza el límite de beneficio y no beneficio.

[3] El tamaño de la muestra era muy pequeño para detectar cualquier tipo de efecto adverso.

Pregunta 5

5.1 Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (postcrisis o estabilización y estable), ¿Cuál es el antipsicótico que previene mejor la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia?

Antipsicóticos frente a placebo

Pregunta: ¿Deberían usarse los antipsicóticos comparado con placebo o con no tratamiento para el manejo de la esquizofrenia en adultos en la fase de mantenimiento?[1,2]

Bibliografía: Leucht 2012-1 (34) , Leucht 2012-2 (35)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos**	**Placebo o no tratamiento**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída entre los 4 y 6 meses (follow-up 4 a 6 months; assessed with: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional)												
40	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	506/2814 (18%)	1240/2471 (50.2%)	RR 0.35 (0.3 to 0.42)[5]	33 fewer per 100 (from 29 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Recaída entre los 7 y 12 meses (follow-up 7 a 12 months; assessed with: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional)												
24	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none[6]	392/1465 (26.8%)	773/1204 (64.2%)	RR 0.41 (0.34 to 0.49)[5]	38 fewer per 100 (from 33 fewer to 42 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Recaída en estudios mayores a 12 meses (follow-up >12 months; assessed with: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional)												
24	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none[6]	183/412 (44.4%)	315/399 (78.9%)	RR 0.59 (0.42 to 0.82)	32 fewer per 100 (from 14 fewer to 46 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antipsicóticos	Placebo o no tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída independiente de la duración (follow-up 3 a más de 12 months; assessed with: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional)												
62	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none[6]	744/3395 (21.9%)	1718/2997 (57.3%)	RR 0.35 (0.29 to 0.41)[5]	37 fewer per 100 (from 34 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 1 a 24 months; assessed with: Número de pacientes que requirieron hospitalización)												
16	randomised trials	no serious risk of bias[3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[7]	112/1132 (9.9%)	245/958 (25.6%)	RR 0.38 (0.27 to 0.55)	16 fewer per 100 (from 12 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Efectos adversos: acatisia (follow-up 3 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
12	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[9]	none	108/1245 (8.7%)	24/781 (3.1%)	RR 1.75 (0.87 to 3.51)	2 more per 100 (from 0 fewer to 8 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Efectos adversos: disquinesia (follow-up 3 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
13	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	18/1051 (1.7%)	37/769 (4.8%)	RR 0.52 (0.28 to 0.97)	2 fewer per 100 (from 0 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: distonía (follow-up 3 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
6	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9,10,11]	none	45/483 (9.3%)	11/341 (3.2%)	RR 1.89 (1.05 to 3.41)	3 more per 100 (from 0 more to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: uso de medicación antiparkinsoniana (follow-up 4 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados que usaron antiparkinsonianos por efectos extrapiramidales)												
7	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[9,10]	none	182/748 (24.3%)	90/569 (15.8%)	RR 1.40 (1.03 to 1.89)	6 more per 100 (from 0 more to 14 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antipsicóticos	Placebo o no tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
Efectos adversos: sedación (follow-up 4 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
10	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[10]	none	158/1174 (13.5%)	85/972 (8.7%)	RR 1.50 (1.22 to 1.84)	4 more per 100 (from 2 more to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Efectos adversos: ganancia de peso (follow-up 4 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
10	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	158/1174 (13.5%)	85/972 (8.7%)	RR 2.07 (1.31 to 3.25)	9 more per 100 (from 3 more to 20 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Suicidio (follow-up 3 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
8	randomised trials	no serious risk of bias[12]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[13]	none[14]	0/1021 (0%)	2/920 (0.22%)	RR 0.34 (0.04 to 3.28)[5]	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandono por cualquier causa (follow-up 1 a 36 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
47	randomised trials	no serious risk of bias[12]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none[14]	802/2642 (30.4%)	1130/2076 (54.4%)	RR 0.53 (0.46 to 0.61)	26 fewer per 100 (from 21 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Abandono por efectos adversos (follow-up 1 a 36 months; assessed with: N° de sujetos reportados con el evento)												
43	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none[14]	129/2437 (5.3%)	78/1896 (4.1%)	RR 1.16 (0.7 to 1.91)	1 more per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
Mortalidad por otras causas (follow-up 4 a 12 months; assessed with: N° de sujetos reportados (muertes por causas naturales))												
14	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	very serious[13]	none[14]	5/1272 (0.39%)	3/1129 (0.27%)	RR 1.24 (0.39 to 3.97)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
Calidad de vida (follow-up 7 a >12 months; measured with: N° de sujetos reportados (muertes por causas naturales); Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antipsicóticos	Placebo o no tratamiento	Relative (95% CI)	Absolute		
14	randomised trials	no serious risk of bias[15]	no serious inconsistency[4]	serious[16]	serious[13]	none[14,17]	329	198	-	SMD 0.62 lower (1.15 to 0.09 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Estatus ocupacional: empleo (follow-up 7 a 12 months; assessed with: N° de participantes empleados)												
2	randomised trials	no serious risk of bias[18]	no serious inconsistency	serious[19]	serious[13]	none[14,17]	63/130 (48.5%)	65/129 (50.4%)	RR 0.96 (0.75 to 1.23)	2 fewer per 100 (from 13 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Incluye antipsicóticos orales, de depósito o combinación de antipsicóticos

[2] Se adoptó evaluación de GRADE del meta-análisis a los desenlaces que les habían hecho

[3] Muchos estudios no informaron los métodos de generación de secuencias y / u ocultación de la asignación. Sin embargo en los análisis de sensibilidad no se modificó el tamaño del efecto

[4] Aunque el valor de p para la heterogeneidad fue estadísticamente significativo y el I cuadrado mayor que 50%, la dirección del efecto de casi todos los estudios fue el mismo. Por lo tanto, esta incoherencia no cuestiona los resultados generales.

[5] Gran tamaño del efecto (RR por debajo de 0.5)

[6] Aunque el gráfico en embudo era asimétrico, la prueba de ajuste y de relleno no cambió la estimación puntual y la estimación puntual fue similar cuando se incluyeron sólo los estudios grandes

[7] No fue evaluado para este desenlace, sin embargo es probable que los estudios hayan realizado un reporte selectivo para este lapso de tiempo

[8] Muchos de los estudios tienen aleatorización y enmascaramiento no claro, el cegamiento es dudoso en la mayoría, y seguimiento incompleto. Estos desenlaces no tienen análisis de sensibilidad

[9] Intervalo de confianza amplio compatible con presencia y ausencia de riesgo del evento

[10] El intervalo de confianza es amplio y consistente con riesgo alto y bajo del evento a favor de la intervención experimental

[11] El intervalo de confianza es amplio y consistente con riesgo alto y bajo del evento a favor del control

[12] Casi todos los estudios que contribuyen a este desenlace emplearon adecuadas técnicas de aleatorización y asignación.

[13] Pocos estudios contribuyen con datos a este raro evento y el intervalo de confianza es muy amplio

[14] No fue evaluado para este desenlace

[15] Dos grandes estudios de los tres condujeron una aleatorización y asignación apropiada

[16] las escalas de calificación de los estudios han sido criticados por eventualmente no se mide lo que la gente entiende por calidad de vida

[17] Pocos estudios reportan este desenlace

[18] Los dos estudios usan adecuados métodos de aleatorización y asignación

[19] Incluyen grupos mixtos de participantes empleados y no empleados en la línea de base y no es claro si el empleo fue soportado o competitivo

Pregunta: ¿Debería usarse la asenapina comparada con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kane 2011 (36)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**asenapina**	**placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recaída (follow up: 26 weeks; assessed with: Diferentes criterios: juicio del investigador o cambio en los puntajes de diferentes escalas de evaluación de síntomas (CGI, PANSS))												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	not serious	24/194 (12.4)%	90/192 (46.9)%	**RR 0.26** (0.18 to 0.37)	347 fewer per 1000(from 295 fewer to 384 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación del tratamiento por cualquier causa (follow up: 26 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por cualquier causa)												
1	randomised trials	serious [2]	not serious	not serious	not serious	not serious	59/194 (30.4)%	126/192 (65.6)%	**RR 0.46** (0.37 to 0.57)	354 fewer per 1000(from 282 fewer to 413 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Aumento de peso (follow up: 26 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con aumento de peso clínicamente significativo (aumento de 7% o más del peso de línea de base))												
1	randomised trials	serious [2]	not serious	not serious	serious [3]	not serious	7/194 (3.6)%	1/192 (0.5)%	**RR 7.72** (1.34 to 44.6)	35 more per 1000(from 2 more to 227 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

La evaluación del desenlace no es estandarizada y la definición variable.

La selección de los pacientes para ingresar al estudio se realizó basada en una fase previa de estudio abierto. La línea basal de riesgo de cada grupo podría estar sistemáticamente alterada

A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, su amplitud es consistente con riesgos pequeños y extremadamente grandes con la intervención

Antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera generación o viceversa

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia (en fase de mantenimiento)?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	18/81 (22.2%)	17/63 (27%)	RR 0.68 (0.41 to 1.13)	9 fewer per 100 (from 16 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización por cualquier causa durante el seguimiento)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	14/88 (15.9%)	14/64 (21.9%)	RR 0.73 (0.37 to 1.42)	6 fewer per 100 (from 14 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Falla en el tratamiento (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios de manera individual[4])												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	114/282 (40.4%)	47/100 (47%)	RR 0.86 (0.66 to 1.13)	7 fewer per 100 (from 16 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y mayor riesgo con la intervención. Tamaño de muestra limitado.

[4] Definida como recaída y/o descontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles para los dos desenlaces

[5] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y mayor riesgo con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia (en fase de mantenimiento)?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Haloperidol	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	76/444 (17.1%)	40/189 (21.2%)	RR 0.81 (0.57 to 1.14)	40 fewer per 1000 (from 91 fewer to 30 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la clozapina comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia (en fase de mantenimiento)?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Clozapina	Haloperidol	Relative (95% CI)	Absolute		
Tasa de recaída (follow-up 52 a 143 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	35/207 (16.9%)	29/148 (19.6%)	RR 0.72 (0.47 to 1.1)	55 fewer per 1000 (from 104 fewer to 20 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 40 a 143 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización por cualquier causa durante el seguimiento)												
2	randomised	serious[2]	no serious	no serious	serious[3]	none	19/156	25/128	RR 0.63	72 fewer per	⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clozapina**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
	trials		inconsistency	indirectness			(12.2%)	(19.5%)	(0.22 to 1.76)	1000 (from 152 fewer to 148 more)	LOW	
Falla en el tratamiento (follow-up 52 a 143 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios de manera individual[4])												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	none	9/96 (9.4%)	11/86 (12.8%)	RR 0.88 (0.08 to 9.26)	15 fewer per 1000 (from 118 fewer to 1000 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[4] Definida como recaída y/o descontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles para los dos desenlaces.

[5] Intervalo de confianza extremadamente amplio consistente con grandes beneficios y riesgos con la intervención. Tamaño de muestra limitado y escaso número de eventos.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia (en fase de mantenimiento)?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 a 104 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	206/816 (25.2%)	106/324 (32.7%)	RR 0.88 (0.7 to 1.1)	39 fewer per 1000 (from 98 fewer to 33 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 46 a 84 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización por cualquier causa durante el seguimiento)												
4	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	105/716 (14.7%)	48/244 (19.7%)	RR 0.77 (0.56 to 1.05)	45 fewer per 1000 (from 87 fewer to 10 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Falla en el tratamiento (follow-up 46 a 84 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios de manera individual[5])												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	311/627 (49.6%)	104/180 (57.8%)	RR 0.85 (0.74 to 0.98)	87 fewer per 1000 (from 12 fewer to 150 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[4] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y ningún efecto con la intervención.

[5] Definida como recaída y/o descontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles para los dos desenlaces

[6] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, el límite superior del mismo se encuentra muy cerca de la línea de no efecto con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Quetiapina**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos [1])												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	18/36 (50%)	16/32 (50%)	RR 1.00 (0.62 to 1.61)	0 fewer per 1000 (from 190 fewer to 305 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza muy amplio, consistente con beneficios y riesgos importantes con la intervención. Tamaño de la muestra muy limitado y poco eventos.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la quetiapina para el manejo de los pacientes con esquizofrenia para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Hartling 2012 (3) Abou-Setta 2012(4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de hospitalización (follow-up 12 months; assessed with: Número de eventos)												
1[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	very serious[4]	none	14/103 (13.6%)	14/104 (13.5%)	RR 1.01 (0.51 to 2.02)	0 more per 100 (from 7 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

[1] Evidencia de Abou-Setta 2012 y/o Hartling 2012

[2] Patrocinada en su totalidad por industria farmacéutica. No es claro la aleatorización, evaluadores reportaron alto riesgo de sesgo por ser un estudio abierto

[3] Un solo estudio

[4] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 a 104 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
6	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	209/562 (37.2%)	289/562 (51.4%)	RR 0.75 (0.56 to 1)	129 fewer per 1000 (from 226 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización por cualquier causa durante el seguimiento)												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	33/274 (12%)	46/275 (16.7%)	RR 0.71 (0.47 to 1.08)	49 fewer per 1000 (from 89 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Falla en el tratamiento (follow-up 52 a 104 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios de manera individual[4])												
3	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	190/287 (66.2%)	242/292 (82.9%)	RR 0.83 (0.65 to 1.05)	141 fewer per 1000 (from 290 fewer to 41 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio importante y ningún efecto con la intervención.

[4] Definida como recaída y/o descontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles para los dos desenlaces

Pregunta: ¿Debería usarse la ziprasidona comparada con el haloperidol para el manejo de los pacientes con esquizofrenia para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (37)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Ziprasidona**	**Haloperidol**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos[1])												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	6/34 (17.6%)	16/32 (50%)	RR 0.35 (0.16 to 0.79)	325 fewer per 1000 (from 105 fewer to 420 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Cuando no había definición o no era apropiada emplearon un desenlace cercano, generalmente rehospitalización

[2] La gran mayoría de los estudios cuentan con alto riesgo de sesgo por los métodos de aleatorización, cegamiento, enmascaramiento y pérdidas en el seguimiento. No tenemos información detallada sobre la evaluación individual de calidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

[3] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, el tamaño de muestra tan limitado (muy lejos del OIS) hace necesario disminuir el puntaje debido a la imprecisión.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol comparado con la ziprasidona para el manejo de los pacientes con esquizofrenia para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Leucht 2013(1) Hartling 2012 (3)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol**	**Ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de hospitalización (follow-up 6 a 12 months; assessed with: Número de eventos)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	16/256 (6.3%)	5/230 (2.2%)	RR 2.62 (0.99 to 6.97)	4 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Evidencia de Hartling 2012 y Abou-Setta 2012

[2] Alto riesgo de sesgo, por falta de cegamiento. Estudios patrocinados por la industria.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y riesgo con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la clorpromazina comparada con la clozapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Hartling 2012 (3) Abou-Setta 2012(4)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Clorpromazina**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	11/83 (13.3%)	13/81 (16%)	RR 0.83 (0.39 to 1.73)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Tasa de hospitalización (follow-up 52 weeks; assessed with: Definida por cada uno de los estudios incluidos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	11/83 (13.3%)	13/81 (16%)	RR 0.70 (0.23 to 2.11)	5 fewer per 100 (from 12 fewer to 18 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up 9 years; assessed with: Proporción de sujetos con criterios definidos por el estudio)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	17/83 (20.5%)	9/81 (11.1%)	RR 1.84 (0.87 to 3.89)	9 more per 100 (from 1 fewer to 32 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Riesgo de sesgo no claro en la asignación y el enmascararamiento

[2] Intervalo de confianza muy amplio con resultados a favor y en contra de la intervención

[3] Alto riesgo de sesgo en la aleatorización, cegamiento no claro, riesgo de reporte selectivo de desenlaces y por desgaste

Antipsicóticos de segunda generación entre ellos

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparado con la olanzapina para el manejo de la esquizofrenia en adultos para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Khanna 2013(8)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Aripiprazol**	**Olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow-up 28 a 52 weeks; assessed with: Exacerbación de síntomas psicóticos[1])												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	reporting bias[4]	21/386 (5.4%)	24/392 (6.1%)	RR 0.89 (0.5 to 1.56)	7 fewer per 1000 (from 31 fewer to 34 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Etiquetaron la exacerbación como efecto adverso

[2] Uno de los estudios tiene alto riesgo de sesgo de selección, detección y desempeño por falta de enmascaramiento en la asignación y cegamiento en la evaluación de desenlaces, además por seguimiento incompleto en ambos estudios

[3] Intervalo de confianza amplio compatible con un riesgo a favor y en contra de la intervención experimental

[4] En el meta-análisis reportan 216 estudios en chino y 16 estudios en curso que no pudieron ser evaluados

Pregunta: ¿Debería usarse la quetiapina comparada con la risperidona para el manejo de la esquizofrenia en adultos para el manejo de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(15)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Quetiapina**	**Risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Tasa de hospitalización (follow-up 26 a 78 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	87/432 (20.1%)	67/445 (15.1%)	RR 1.34 (1 to 1.79)	5 more per 100 (from 0 more to 12 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL[2]

[1] No es claro la aleatorización y el cegamiento, es nombrado pero no específico.

[2] Información de Komossa 2010

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la olanzapina para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(12)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recaídas (follow up: 26 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que presentaron recaídas en cada brazo del estudio.)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	7/70 (10.0)%	15/140 (10.7)%	**RR 0.93** (0.4 to 2.18)	7 fewer per 1000(from 64 fewer to 126 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow up: range 24 a 26 weeks; assesed with: Puntaje promedio al final del seguimiento QLS)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**olanzapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
2	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	not serious	233	277	-	MD **0 higher** (0.22 lower to 0.22 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

Un solo estudio aporta información para este desenlace. Métodos de aleatorización, enmascaramiento y cegamiento no claros. Reporte de alto riesgo por otros sesgos.

Tamaño de muestra limitado, pocos eventos. Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención

Uno de los estudios con métodos no claros de aleatorización ni enmascaramiento. Los dos estudios con métodos no claros de cegamiento. Los dos estudios con reporte de ato riesgo por otros sesgos.

Pregunta: ¿Debería usarse la amisulprida comparada con la risperidona para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(7)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Amisulprida**	**risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recaídas (follow up: 26 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que presentan recaídas en cada brazo de estudio)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	22/92 (23.9)%	29/81 (35.8)%	**RR 0.67** (0.42 to 1.07)	118 fewer per 1000(from 25 more to 208 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Un solo estudio aporta información para este desenlace. Métodos no claros de aleatorización, enmascaramiento y cegamiento. Reporte de alto riesgo por otros sesgos.
2. Tamaño de muestra limitado y pocos eventos. Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios importantes y ningún efecto con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la clozapina para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(12)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**Clozapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Calidad de vida (follow up: 26 weeks; assesed with: Promedio del puntaje general final SWN)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious [1]	not serious	49	50	-	MD **8.2 lower** (21.67 lower to 5.27 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalizaciones (follow up: 104 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requieren re hospitalización en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious [2]	not serious	not serious	not serious	not serious	128/490 (26.1)%	100/490 (20.4)%	**RR 1.28** (1.02 to 1.61)	57 more per 1000(from 4 more to 124 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Tamaño de muestra muy limitado. El intervalo de confianza es muy amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.
2. Un solo estudio aporta información a este desenlace. No se reportan métodos claros de aleatorización, enmascaramiento ni cegamiento. Se reporta alto riesgo de sesgo por otras causas.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la quetiapina para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(12)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Calidad de vida (follow up: 26 weeks; assesed with: Puntaje promedio al final del periodo de seguimiento QLS)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	143	143	-	MD **1.8 lower** (6.02 lower to 2.42 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalizaciones a mediano plazo (follow up: 26 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que presentan re hospitalización en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [4]	not serious	12/108 (11.1)%	19/95 (20.0)%	**RR 0.56** (0.28 to 1.08)	88 fewer per 1000(from 16 more to 144 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalizaciones a largo plazo (follow up: 78 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requieren re hospitalización en cada brazo del estudio.)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	not serious	38/336 (11.3)%	68/337 (20.2)%	**RR 0.56** (0.39 to 0.81)	89 fewer per 1000(from 38 fewer to 123 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Un solo estudio aporta información para este desenlace. No hay claros métodos de enmascaramiento ni de cegamiento. Se reporta alto riesgo de sesgo por otras causas.
2. Tamaño de muestra limitado. Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.
3. El estudio que aporta información para este desenlace no tiene claros métodos de aleatorización, enmascaramiento ni cegamiento.
4. Tamaño de muestra limitado y pocos eventos. En intervalo de confianza es amplio, consistente con beneficios y ningún efecto con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la risperidona para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(12)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Recaídas (follow up: 52 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que presentaron recaídas en cada brazo del estudio (Global state))												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	8/60 (13.3)%	17/75 (22.7)%	**RR 0.59** (0.27 to 1.27)	93 fewer per 1000(from 61 more to 165 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow up: range 28 a 30 weeks; assesed with: Promedio en el puntaje final a largo plazo (QLS))												
2	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	not serious	not serious	148	148	-	MD **5.1 lower** (9.1 lower to 1.09 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Re hospitalizaciones a mediano plazo (follow up: 26 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requieren re hospitalización en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	12/108 (11.1)%	16/104 (15.4)%	**RR 0.72** (0.36 to 1.45)	43 fewer per 1000(from 69 more to 98 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalizaciones a largo plazo (follow up: 78 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requieren re hospitalización a largo plazo en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	38/336 (11.3)%	51/341 (15.0)%	**RR 0.76** (0.51 to 1.12)	36 fewer per 1000(from 18 more to 73 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Un estudio aporta información a este desenlace. No se reportan métodos claros de aleatorización, enmascaramiento ni cegamiento.
2. Tamaño de muestra muy limitado y pocos eventos. Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.
3. Los dos estudios que aportan información para este desenlace presentan métodos no claros de aleatorización, enmascaramiento y cegamiento. Los dos reportan alto riesgo de sesgo por otras causas.

Pregunta: ¿Debería usarse la olanzapina comparada con la ziprasidona para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2010(12)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Olanzapina**	**ziprasidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Calidad de vida (follow up: 28 weeks; assesed with: Promedio en el puntaje general al final del periodo de seguimiento QLS)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	200	193	-	MD **3.7 lower** (8.61 lower to 1.21 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalizaciones a mediano plazo (follow up: 26 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización a mediano plazo en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [2]	not serious	12/108 (11.1)%	22/137 (16.1)%	**RD -0.05** (-0.13 to 0.04)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re hospitalización a largo plazo (follow up: 78 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requirieron re hospitalización a largo plazo en cada brazo del estudio.)												
1	randomised trials	serious [3]	not serious	not serious	serious [4]	not serious	38/336 (11.3)%	33/185 (17.8)%	**RD -0.07** (-0.13 to 0)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Un estudio con métodos poco claros de aleatorización, enmascaramiento y cegamiento. Se reporta alto riesgo para otros sesgos.
2. Tamaño de muestra limitado e intervalo de confianza consistente con beneficios y riesgos con la intervención.
3. Un estudio aporta información con métodos no claros de aleatorización, enmascaramiento y cegamiento.
4. Tamaño de muestra limitado y pocos eventos. Intervalo de confianza consistente con beneficios y ningún efecto con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la ziprasidona comparada con la quetiapina para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2009(16)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Quetiapina	Relative (95% CI)	Absolute		
Re-Hospitalización (follow-up 26 a 78 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	55/322 (17.1%)	87/432 (20.1%)	RR 0.86 (0.63 to 1.17)	3 fewer per 100 (from 7 fewer to 3 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro el método de aleatorización y cegamiento.

[2] El intervalo de confianza atraviesa el punto de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse la ziprasidona comparada con la risperidona para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Komossa 2009(16)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ziprasidona	Risperidona	Relative (95% CI)	Absolute		
Re-Hospitalización (follow-up 26 a 78 weeks; assessed with: Número de eventos)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	55/322 (17.1%)	67/445 (15.1%)	RR 1.14 (0.82 to 1.59)	2 more per 100 (from 3 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up mean 26 weeks; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	2/137 (1.5%)	1/104 (0.96%)	RR 1.52 (0.14 to 16.52)	0 more per 100 (from 1 fewer to 15 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es claro la forma de aleatorizar y el cegamiento.

[2] El intervalo de confianza cruza el umbral de beneficio y no beneficio.

Pregunta: ¿Debería usarse el aripiprazol comparada con otros antipsicóticos para el manejo de la esquizofrenia en adultos para la fase de mantenimiento?

Bibliografía: Khanna 2013(8)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aripiprazol	Otros antipsicóticos	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída (follow-up 26 weeks; assessed with: Esquizofrenia como efecto adverso)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	17/282 (6%)	17/266 (6.4%)	RR 0.94 (0.49 to 1.81)	0 fewer per 100 (from 3 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 26 weeks; measured with: Cambio en el promedio del puntaje del QLS; range of scores: 1-147; Better indicated by higher values)												
1[6]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[5]	164	162	-	MD 6.20 higher (3.08 to 9.32 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	
Efectos adversos: metabólicos - aumento de peso (follow-up 26 weeks; assessed with: Número de sujetos con aumento de peso >7% del peso corporal inicial a las 26 semanas)												
1[6,7]	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias[5]	12/164 (7.3%)	35/166 (21.1%)	RR 0.35 (0.19 to 0.64)	14 fewer per 100 (from 8 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT

[1] Estudio abierto con riesgo de sesgo alto por falta de enmascaramiento y cegamiento de desenlaces subjetivos y otros sesgos

[2] Es un solo estudio

[3] Las comparaciones incluían cuidado estándar con olanzapina, risperidona o quetiapina

[4] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención experimental

[5] En el meta-análisis reportan 216 estudios en chino y 16 estudios en curso que no pudieron ser evaluados

[6] Aripiprazol: 10-30 mg/día (promedio: 18.7 mg) frente a cuidado habitual con olanzapina 5-20 mg/día (promedio 12.5 mg); risperidona 2-16 mg/día (promedio 4.6 mg) o quetiapina 100-800 mg/día (promedio 386.8 mg).

[7] Referencia 2

Pregunta: ¿Debería usarse ziprasidona comparada con risperidona para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Addington 2009(38)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**ziprasidona**	**risperidona**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Mantenimiento de la respuesta (follow up: 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que mantuvieron respuesta al tratamiento al final del seguimiento)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	not serious	45/60 (75.0)%	57/77 (74.0)%	**RR 1.76** (1.35 to 2.3) [2]	563 more per 1000(from 259 more to 962 more) [2]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Aumento de peso (follow up: 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con aumento de peso clínicamente significativo al final del seguimiento (aumento mayor al 7% del peso basal))												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	serious [3]	not serious	15/60 (25.0)%	27/77 (35.1)%	**RR 0.71** (0.42 to 1.2) [2]	102 fewer per 1000(from 70 more to 203 fewer) [2]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Síntomas negativos (follow up: 52 weeks; assessed with: Diferencia de promedios entre los grupos utilizando la sub escala de síntomas negativos de PANSS)												
1	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	not serious	60	77	-	MD **2.2 lower** (1.67 lower to 2.72 lower)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Los pacientes incluidos en el estudio provienen de una población seleccionada por haber presentado respuesta al tratamiento. La línea basal de riesgo podría ser diferente para los desenlaces.
2. Efecto crudo calculado a partir de los datos provistos por el estudio
3. Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención. Tamaño de muestra limitado

Tratamiento intermitente con antipsicóticos

Pregunta: ¿Debería usarse tratamiento intermitente comparado con mantenimiento con medicación antipsicótica para el manejo de pacientes con esquizofrenia en la fase estable de mantenimiento?

Bibliografía: Gaebel 2011(39)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**tratamiento intermitente**	**mantenimiento con medicación antipsicótica**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow up: 1 years; assesed with: Pacientes que cumplían las siguientes condiciones: incremento en puntaje PANSS de más de 10, Cambio en CGI mayor o igual a 6 y disminución en puntaje GAF mayor a 20 entre dos visitas consecutivas)[4]												
1	randomised trials	not serious[1]	not serious	serious [2]	serious [3]	not serious	4/21 (19.0)%	1/23 (4.3)%	RR 3.68 (0.52 to 25.98)[5]	117 more per 1000(from 21 fewer to 1086 more) [5]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos (follow up: 1 years; assesed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio por cualquier causa)[4]												
1	randomised trials	not serious[1]	not serious	serious [2]	not serious [3]	not serious	13/21 (61.9)%	4/23 (17.4)%	RR 3.1 (1.34 to 7.15) [5]	365 more per 1000(from 59 more to 1070 more) [5]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

1. Pacientes incluidos provenientes de diferentes grupos por no ser ingresados ni aleatorizados en el mismo momento. Se trata de un estudio de seguimiento de un experimento clínico principal.
2. Un número escaso de pacientes en el que se administraron diferentes tipos de medicación antipsicótica: Haloperidol, risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina.
3. A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, su amplitud es consistente con riesgo desde moderado hasta muy importante con la intervención
4. Los pacientes son seguidos por un año durante el segundo año de tratamiento antipsicótico si no se presentaban recaídas previas
5. Estimativo del efecto crudo calculado a partir de los datos provistos en el estudio ya que el documento no provee medidas de efecto ni intervalos de confianza

Bajas dosis de antipsicóticos frente a dosis estándar

Pregunta: ¿Deberían usarse antipsicóticos en muy bajas dosis (menos de la mitad de la DDD) comparado con antipsicóticos en dosis estándar (DDD o más) para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Uchida 2011 (40)

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos en muy bajas dosis (menos de la mitad de la DDD)**	**antipsicóticos en dosis estándar (DDD o más)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Falla terapéutica (follow up: range 24 a 104 weeks; assesed with: Definida como abandonos del tratamiento por cualquier razón) (follow up: range 24 a 104 weeks; assesed with: Definida como abandonos del tratamiento por cualquier razón)												
6	randomised trials	not serious [1]	not serious	serious [2]	serious [3]	not serious	112/164 (68.3)%	119/222 (53.6)%	RD 0.14 (0.02 to 0.26)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Hospitalización (follow up: range 24 a 104 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que requirieron hospitalización por la esquizofrenia durante el seguimiento.)												
5	randomised trials	not serious [1]	not serious	serious [2]	serious [3]	not serious	24/137 (17.5)%	13/168 (7.7)%	RD 0.11 (0.04 to 0.17)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Recaída (follow up: range 24 a 104 weeks; assesed with: Definida según cada uno de los estudios incluidos)												
6	randomised trials	not serious [1]	not serious	serious [2]	serious [3]	not serious	66/164 (40.2)%	30/222 (13.5)%	RD 0.26 (0.12 to 0.41)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por efectos adversos (follow up: range 24 a 104 weeks; assesed with: Proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos)												
3	randomised trials	not serious [1]	not serious	serious [2]	serious [4]	publication bias strongly suspected [5]	4/52 (7.7)%	20/112 (17.9)%	RD -0.2 (-0.55 to 0.15)	0 fewer per 1000(from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

1. En la RS no se proveen detalles sobre la evaluación de la calidad de los estudios individuales. Se trata de experimentos clínicos aleatorizados y controlados.
2. En la comparación de incluyen diferentes tipos de medicación antipsicótica (primera y segunda generación): Olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, flufenazina, propericiacina, pimozida y haloperidol; y diferentes tiempos de seguimiento.
3. A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, es consistente con riesgo moderado y muy alto con la intervención
4. El intervalo de confianza es amplio y consistente con beneficios importantes y riesgos moderados con la intervención
5. Funnel plot asimétrico para este desenlace

Pregunta 6

6.1 Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (postcrisis o estabilización y estable), ¿Cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito?

6.1.1. Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (postcrisis o estabilización y estable) ¿Cuál es el antipsicótico de depósito más efectivo y seguro?

Antipsicóticos de depósito frente a placebo

Pregunta: ¿Debería usarse la flufenazina decanoato comparada con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: David 2005(44)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Flufenazina decanoato	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	42/98 (42.9%)	66/98 (67.3%)	RR 0.62 (0.24 to 1.6)	256 fewer per 1000 (from 512 fewer to 404 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Recaída a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	8/27 (29.6%)	23/27 (85.2%)	RR 0.35 (0.19 to 0.64)	554 fewer per 1000 (from 307 fewer to 690 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	26/108 (24.1%)	20/108 (18.5%)	RR 1.30 (0.77 to 2.19)	56 more per 1000 (from 43 fewer to 220 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	7/27 (25.9%)	15/27 (55.6%)	RR 0.47 (0.23 to 0.96)	294 fewer per 1000 (from 22 fewer to 428 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Mortalidad por cualquier causa (follow-up 2 años; assessed with: Proporción de pacientes que murieron en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	none	2/27 (7.4%)	0/27 (0%)	RR 5.00 (0.25 to 99.51)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática contaba con métodos claros de enmascaramiento en la asignación. Algunos de los estudios sin métodos claros para la aleatorización. Pocos estudios sin cegamiento doble.

[2] Dos estudios muestran resultados que no indican la misma dirección del efecto.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

[4] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, el tamaño de la muestra muy limitado hace que sea necesario bajar la calidad por imprecisión.

[5] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Muy pocos eventos en un tamaño de muestra limitado.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol decanoato comparado con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Quraishi 2000(47)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Haloperidol decanoato	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Abandonos por cualquier causa (follow-up 48 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	0/16 (0%)	13/16 (81.3%)	RR 0.04 (0.01 to 0.15)	780 fewer per 1000 (from 691 fewer to 804 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios con métodos claros de enmascaramiento.

[2] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, el tamaño de muestra es muy pequeño.

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona de depósito comparado con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Hosalli 2003(46)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Risperidona de depósito	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaídas (follow-up 12 weeks; assessed with: Exacerbación de alucinaciones)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	19/302 (6.3%)	5/98 (5.1%)	RR 1.23 (0.47 to 3.22)	12 more per 1000 (from 27 fewer to 113 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Recaídas (follow-up 12 weeks; assessed with: Exacerbación de psicosis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	37/302 (12.3%)	23/98 (23.5%)	RR 0.52 (0.33 to 0.83)	113 fewer per 1000 (from 40 fewer to 157 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona de depósito**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandonos por cualquier causa (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	156/302 (51.7%)	68/98 (69.4%)	RR 0.74 (0.63 to 0.88)	180 fewer per 1000 (from 83 fewer to 257 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por respuesta insuficiente (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	49/302 (16.2%)	30/98 (30.6%)	RR 0.53 (0.36 to 0.79)	144 fewer per 1000 (from 64 fewer to 196 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte por cualquier causa (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que mueren en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/302 (0%)	1/98 (1%)	RR 0.11 (0 to 2.65)	9 fewer per 1000 (from 10 fewer to 17 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos severos (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan eventos adversos severos en cada brazo de tratamiento (no se especifica la definición de evento adverso severo))												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	42/302 (13.9%)	23/98 (23.5%)	RR 0.59 (0.38 to 0.93)	96 fewer per 1000 (from 16 fewer to 146 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos adversos que requieren abandono (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron un evento adverso que hace necesario abandonar el tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	37/302 (12.3%)	12/98 (12.2%)	RR 0 (0.54 to 1.84)	122 fewer per 1000 (from 56 fewer to 103 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Trastornos extrapiramidales (follow-up 12 weeks; assessed with: Reportado de manera espontánea por los pacientes)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	22/302 (7.3%)	3/98 (3.1%)	RR 2.38 (0.73 to 7.78)	42 more per 1000 (from 8 fewer to 208 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona de depósito**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Somnolencia (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentan el evento en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	21/302 (7%)	3/98 (3.1%)	RR 2.27 (0.69 to 7.45)	39 more per 1000 (from 9 fewer to 197 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up 12 weeks; assessed with: Cualquier aumento de peso)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	13/302 (4.3%)	2/98 (2%)	RR 0 (0.48 to 9.18)	20 fewer per 1000 (from 11 fewer to 167 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[2] A pesar de que el intervalo indica la misma dirección del efecto, el tamaño de muestra hace necesario disminuir la calidad por imprecisión.

[3] Intervalo de confianza muy amplio. Un solo evento en la población.

[4] Intervalo de confianza extremadamente amplio.

Pregunta: ¿Debería usarse el palmitato de paliperidona comparado con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Nussbaum 2012(43)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Palmitato de paliperidona**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Recurrencia de síntomas psicóticos (global state))												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	176/1418 (12.4%)	149/666 (22.4%)	RR 0.58 (0.41 to 0.81)	94 fewer per 1000 (from 43 fewer to 132 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandonos tempranos por cualquier causa (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	604/1469 (41.1%)	341/714 (47.8%)	RR 0.76 (0.7 to 0.84)	115 fewer per 1000 (from 76 fewer to 143 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Abandonos tempranos por eventos adversos (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	69/1469 (4.7%)	42/714 (5.9%)	RR 0.70 (0.48 to 1.02)	18 fewer per 1000 (from 31 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte por cualquier causa (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Número de muertes en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	2/1469 (0.14%)	1/714 (0.14%)	RR 0.55 (0.07 to 4.15)	1 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Uso de medicación anticolinérgica (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes en cada brazo del estudio que requirieron medicación.)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	235/1450 (16.2%)	96/704 (13.6%)	RR 1.12 (0.9 to 1.39)	16 more per 1000 (from 14 fewer to 53 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Prolongación del intervalo QT (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised	no	no serious	no serious	very serious[2]	none	2/368	1/287	RR 1.03	0 more per	⊕⊕⊖⊖	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Palmitato de paliperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
	trials	serious risk of bias	inconsistency	indirectness			(0.54%)	(0.35%)	(0.09 to 11.2)	1000 (from 3 fewer to 36 more)	LOW	
Infarto de miocardio (follow-up 13 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron el evento en cada brazo de tratamiento.)												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	0/1304 (0%)	1/629 (0.16%)	RR 0.33 (0.01 to 8.06)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Somnolencia (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	39/1467 (2.7%)	13/713 (1.8%)	RR 1.34 (0.71 to 2.53)	6 more per 1000 (from 5 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Aumento de peso (follow-up 9 a 24 weeks; measured with: Cambio promedio en el peso de cada brazo de tratamiento en kilogramos; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1386	666	-	MD 1.34 higher (0.97 to 1.7 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Trastornos extrapiramidales (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con trastornos extrapiramidales en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	1/1465 (0.07%)	0/713 (0%)	RR 1.84 (0.95 to 3.54)	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: proporción de pacientes con el diagnóstico en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	1/1465 (0.07%)	0/713 (0%)	RR 1.84 (0.08 to 44.79)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Acatisia (follow-up 9 a 13 weeks; assessed with: proporción de pacientes con el desorden en cada brazo de tratamiento)												
4	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	35/1262 (2.8%)	15/505 (3%)	RR 0.89 (0.49 to 1.61)	3 fewer per 1000 (from 15 fewer to 18	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Palmitato de paliperidona	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
		bias								more)		
Dolor en el sitio de inyección (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron dolor en el sitio de inyección en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	89/1460 (6.1%)	43/706 (6.1%)	RR 1.39 (0.97 to 1.99)	24 more per 1000 (from 2 fewer to 60 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos relacionados con hiperprolactinemia (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Presencia de cualquier evento relacionado entre los siguientes: Lactancia no puerperal, amenorrea o dismenorrea, anorgasmia, anormalidades en la función sexual, disminución de la libido, ginecomastia, disfunción eréctil, dolor en los senos, galactorrea.)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	18/1467 (1.2%)	8/1307 (0.61%)	RR 1.37 (0.62 to 3.04)	2 more per 1000 (from 2 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Ideación suicida u homicida (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	20/1465 (1.4%)	12/713 (1.7%)	RR 0.79 (0.39 to 1.62)	4 fewer per 1000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Intento de suicidio (follow-up 9 a 24 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	none	4/1465 (0.27%)	1/713 (0.14%)	RR 1.27 (0.26 to 6.35)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 8 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 13 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	1/390 (0.26%)	0/127 (0%)	RR 0.98 (0.04 to 23.96)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y ningún efecto con la intervención.

[2] Intervalo de confianza extremadamente amplio consistente con beneficios y daños muy importantes con la intervención. Se presentaron solamente tres eventos en la población de estudio.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la administración de la intervención.

[4] Intervalo de confianza extremadamente amplio consistente con beneficios y daños muy importantes con la intervención. Se presentó solamente un evento en la población de estudio.

[5] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

[6] Intervalo de confianza amplio consistente con casi ningún efecto y riesgo muy importante con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse el antipsicóticos de depósito de segunda generación (vía IM) comparado con placebo para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Fusar-Poli 2013 (41)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos de depósito de segunda generación (vía IM)**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandonos por cualquier causa (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Porcentaje de pacientes que abandonan el estudio en cada brazo de tratamiento)												
6	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness[3]	no serious imprecision	none	-[4]	0%[5]	RR 0.692 (0.575 to 0.834)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Muertes por cualquier causa (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Porcentaje de muertes en cada uno de los brazos de estudio)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[6]	none	-[7]	0%[5]	RR 0.329 (0.057 to 1.891)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Síntomas extrapiramidales (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron síntomas extrapiramidales en cada grupo de tratamiento)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[8]	none	-[9]	0%[5]	RR 2.037 (1.149 to 3.612)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Uso de medicación antiparkinsoniana (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilización de medicación)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[8]	none	-[10]	0%[5]	RR 1.514 (1.134 to 2.021)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de personas con ganancia de peso en cada brazo de estudio (no se especifica la definición de ganancia de peso))												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	no serious imprecision	none	-[11]	0%[5]	RR 2.750 (1.874 to 4.034)	-	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos de depósito de segunda generación (vía IM)**	**Placebo**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Dolor en el sitio de inyección (follow-up 8 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron dolor en el sitio de inyección)												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[12]	none	-	0%[5]	RR 1.139 (0.957 to 1.355)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Los autores del estudio no reportan la calidad individual de los estudios incluidos en el meta análisis. Los criterios utilizados para la evaluación de calidad no son los mismos de interés para el grupo desarrollador. Solamente un estudio de comparación contra placebo no tuvo cegamiento.

[2] Alto grado de heterogeneidad entre los estudios.

[3] Es importante anotar que los antipsicóticos de depósito incluidos en esta comparación fueron: Paliperidona, risperidona y olanzapina, todos los estudios comparados con placebo.

[4] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 2627 pacientes.

[5] No se establece valor de referencia del grupo control.

[6] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y daños importantes con la intervención.

[7] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 1570 pacientes.

[8] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, su amplitud es consistente con un riesgo muy bajo y con riesgo muy alto derivado de la intervención.

[9] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 1376 pacientes.

[10] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 2225 pacientes.

[11] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 2111 pacientes.

[12] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

Antipsicóticos de depósito comparados con antipsicóticos orales

Pregunta: ¿Deberían usarse los antipsicóticos de depósito comparados con antipsicóticos orales para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Leucht 2011(48), Kishimoto 2013 (42)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antipsicóticos de depósito	Antipsicóticos orales	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída (follow-up 52 a 69 weeks; assessed with: varias medidas según estudio)[2]												
10	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/843 (21.6%)	276/829 (33.3%)	RR 0.70 (0.57 to 0.87)	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Re-Hospitalización (follow-up 52 a 69 weeks; assessed with: varias medidas según estudio) [2]												
7	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	102/745 (13.7%)	136/731 (18.6%)	RR 0.78 (0.57 to 1.05)	4 fewer per 100 (from 8 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 24 a 130 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento en cada brazo de estudio) [3]												
20	randomised trials	Serious[4]	no serious inconsistency	Serious[5]	no serious imprecision	none	963/2556 (37.7%)	908/2326 (39%)	RR 1.03 (0.9 to 1.18)	12 more per 1000 (from 39 fewer to 70 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

1 Algunos estudios individuales no demostraban adecuado cegamiento.

2 Evidencia de Leucht 2011

3 Evidencia de Kishimoto 2013

4 En total aportan para este estimativo 21 estudios; algunos abiertos, otros con cegamiento simple y el resto con doble cegamiento. No hay información sobre los métodos de aleatorización, enmascaramiento o sobre el número de pérdidas en el seguimiento.

5 En este estimativo se incluyen los siguientes medicamentos de depósito: Flufenazina decanoato, haloperidol, olanzapina, risperidona, zuclopentixol. Dentro de las comparaciones se incluyó cualquier antipsicótico oral (primera y segunda generación).

Pregunta: ¿Deberían usarse los antipsicóticos de depósito de segunda generación de depósito (vía IM) comparados con antipsicóticos de segunda generación (vía oral) para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Fusar-Poli 2013 (41)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Antipsicóticos de depósito de segunda generación (vía IM)**	**Antipsicóticos de segunda generación (vía oral)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandonos por cualquier causa (follow-up 24 semanas a 2 años; assessed with: Porcentaje de pacientes que abandonan el estudio en cada brazo de tratamiento)												
8	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness[3]	no serious imprecision	none	-[4]	0%[5]	RR 0.833 (0.717 to 0.968)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Muertes por cualquier causa (follow-up 24 semanas a 2 años; assessed with: Porcentaje de muertes en cada uno de los brazos de estudio)												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[6]	none	-[7]	0%	RR 0.920 (0.385 to 2.199)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Síntomas extrapiramidales (follow-up 24 semanas a 2 años; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron síntomas extrapiramidales en cada grupo de tratamiento)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[8]	none	-[9]	0%[5]	RR 1.451 (1.003 to 2.1)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Uso de medicación antiparkinsoniana (follow-up 24 semanas a 2 años; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilización de medicación)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[3]	serious[10]	none	-[11]	0%[5]	RR 1.540 (1.127 to 2.106)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Ganancia de peso (follow-up 24 semanas a 2 años; assessed with: Proporción de personas con ganancia de peso en cada brazo de estudio (no se especifica la definición de ganancia de peso))												
5	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness[3]	serious[12]	none	-[13]	0%[5]	RR 0.975 (0.545 to 1.745)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Los autores del estudio no reportan la calidad individual de los estudios incluidos en el meta análisis. Los criterios utilizados para la evaluación de calidad no son los mismos de interés para el grupo desarrollador. 7 estudios en total evaluaron antipsicóticos de depósito contra antipsicóticos orales; de ellos solamente dos fueron doble ciego.

[2] Alto grado de heterogeneidad entre los estudios.

[3] Es importante anotar que se compararon diferentes medicamentos en cada brazo de estudio. Los antipsicóticos de depósito incluidos fueron: Risperidona y olanzapina. Los antipsicóticos orales fueron: Quetiapina, aripiprazol, olanzapina y risperidona.

[4] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 3686 pacientes.

[5] No se establece valor de referencia del grupo control.

[6] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y riesgos importantes con la intervención.

[7] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 2958 pacientes.

[8] Intervalo de confianza amplio, consistente con ningún efecto y mayor riesgo con la intervención.

[9] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 1936 pacientes.

[10] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, es consistente con un efecto mínimo de la intervención y con un riesgo muy importante de la intervención.

[11] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 1187 pacientes.

[12] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

[13] No hay datos sobre el número de eventos ni el número total de personas en cada uno de los brazos de estudio. El total de la muestra para este desenlace es de 2050 pacientes.

Pregunta: ¿Debería usarse el flufenazina decanoato comparado con antipsicóticos orales para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento? Parte uno

Bibliografía: Kishimoto 2013 (42)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Antipsicóticos vía oral**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow-up 24 a 104 weeks; assessed with: Definida como empeoramiento de los síntomas o necesidad de hospitalización en la última evaluación (según la información provista en cada estudio))												
8	randomised trials	no serious risk of bias[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	120/392 (30.6%)	182/434 (41.9%)	RR 0.79 (0.65 to 0.96)	88 fewer per 1000 (from 17 fewer to 147 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 40 a 69 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento en cada brazo de estudio)												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	107/337 (31.8%)	125/384 (32.6%)	RR 1.00 (0.75 to 1.34)	0 fewer per 1000 (from 81 fewer to 111 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] No es clara la calidad individual de los estudios primarios. Para esta comparación no se incluyó ningún estudio abierto (todos tuvieron cegamiento). No se tiene información sobre los métodos de aleatorización, enmascaramiento o pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

[2] En esta comparación se incluyen diferentes tipos de antipsicóticos en la comparación contra flufenazina decanoato: Pimozide, trifluoperazina, fluoperazina y haloperidol. El seguimiento en cada estudió osciló entre 24 y 104 semanas lo que hace que el estimativo puntual tenga dificultades en su aplicación.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención

Pregunta: ¿Debería usarse la flufenazina decanoato comparada con neurolépticos orales para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento? Parte dos

Bibliografía: David 2005 (44)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Neurolépticos orales**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
6	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	103/211 (48.8%)	88/208 (42.3%)	RR 1.46 (0.75 to 2.83)	195 more per 1000 (from 106 fewer to 774 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Recaída a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	35/104 (33.7%)	28/112 (25%)	RR 1.25 (0.81 to 1.95)	62 more per 1000 (from 47 fewer to 238 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												
11	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	81/464 (17.5%)	87/473 (18.4%)	RR 0.96 (0.73 to 1.25)	7 fewer per 1000 (from 50 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	14/77 (18.2%)	13/87 (14.9%)	RR 1.20 (0.61 to 2.36)	30 more per 1000 (from 58 fewer to 203 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Flufenazina decanoato	Neurolépticos orales	Relative (95% CI)	Absolute		
Trastornos del movimiento a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: No se especifica el método de medición ni de diagnóstico de dichos Trastornos)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	no serious imprecision	none	9/135 (6.7%)	17/124 (13.7%)	RR 0.47 (0.24 to 0.91)	73 fewer per 1000 (from 12 fewer to 104 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Trastornos del movimiento a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: No se especifica el método de medición ni de diagnóstico de dichos Trastornos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[4]	serious[3]	none	3/20 (15%)	9/24 (37.5%)	RR 0.40 (0.12 to 1.28)	225 fewer per 1000 (from 330 fewer to 105 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Acatisia (follow-up 1 año; assessed with: Proporción de personas que prestaron el desorden en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[5]	none	8/23 (34.8%)	0/28 (0%)	RR 20.54 (1.25 to 337.94)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Uso de medicación anticolinérgica a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilizar este tipo de medicación)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	15/120 (12.5%)	19/111 (17.1%)	RR 0.86 (0.21 to 3.45)	24 fewer per 1000 (from 135 fewer to 419 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Uso de medicación anticolinérgica a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilizar este tipo de medicación)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[6]	none	46/57 (80.7%)	49/63 (77.8%)	RR 1.04 (0.86 to 1.25)	31 more per 1000 (from 109 fewer to 194 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 9 meses; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnóstico en a cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	9/15 (60%)	13/13 (100%)	RR 0.62 (0.41 to 0.93)	380 fewer per 1000 (from 70 fewer to 590 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Neurolépticos orales**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Disquinesia tardía a largo plazo (más de 1 año) (follow-up 18 meses; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnóstico en a cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[8]	none	0/57 (0%)	3/63 (4.8%)	RR 0.16 (0.01 to 2.99)	40 fewer per 1000 (from 47 fewer to 95 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Eventos adversos a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: No se especifica qué tipo de eventos adversos se tuvieron en cuenta en este estimativo)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[9]	serious[3]	none	43/122 (35.2%)	43/120 (35.8%)	RR 0.98 (0.7 to 1.37)	7 fewer per 1000 (from 107 fewer to 133 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática contaba con métodos claros de enmascaramiento en la asignación. Algunos de los estudios sin métodos claros para la aleatorización. Pocos estudios sin cegamiento doble.

[2] Es importante anotar que para esta comparación se incluyeron los siguientes neurolépticos orales: Fluspirilene, clorpromazina, pipotiazina, pimozida, penfluridol, flufenazina, pimozida, trifluoperazina, haloperidol.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[4] Este desenlace se considera como una medida indirecta de la presentación de síntomas extrapiramidales.

[5] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Pocos eventos en una población limitada.

[6] A pesar de que el intervalo de confianza no es muy amplio, el tamaño de la muestra y el número de eventos hacen necesario disminuir la calidad por imprecisión.

[7] A pesar de que el intervalo de confianza indica la misma dirección del efecto, el tamaño de la muestra hace necesario disminuir la calidad por imprecisión.

[8] Intervalo de confianza muy amplio. Tamaño de muestra limitado y pocos eventos.

[9] No es claro que eventos adversos se tuvieron en cuenta y se cuestiona su concordancia con los considerados críticos por el GDG.

Pregunta: ¿Debería usarse la pipotiazina palmitato comparada con antipsicóticos orales para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Dinesh 2004(45)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pipotiazina palmitato	Antipsicóticos orales	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída a largo plazo (18 meses) (follow-up 18 meses; assessed with: No especifican la definición de recaía en el estudio incluido)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	15/61 (24.6%)	10/63 (15.9%)	RR 1.55 (0.76 to 3.18)	87 more per 1000 (from 38 fewer to 346 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up Desde el inicio hasta 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	22/112 (19.6%)	15/107 (14%)	RR 1.37 (0.77 to 2.44)	52 more per 1000 (from 32 fewer to 202 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Medicación anticolinérgica (follow-up 10 meses; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron medicación en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	42/61 (68.9%)	49/63 (77.8%)	RR 0.89 (0.71 to 1.1)	86 fewer per 1000 (from 226 fewer to 78 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up 10 meses; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnóstico en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	3/61 (4.9%)	3/63 (4.8%)	RR 1.03 (0.22 to 4.92)	1 more per 1000 (from 37 fewer to 187 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios incluidos cuenta con métodos claros de enmascaramiento. Algunos de los estudios sin cegamiento o con cegamiento simple.

[2] Es importante anotar que la comparación incluye diferentes combinaciones de antipsicóticos orales que identifican como "antipsicótico oral estándar" en los estudios individuales.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención. Tamaño de muestra limitado.

[4] Intervalo de confianza de no gran amplitud sin embargo por el tamaño de la muestra y número de eventos de hace necesario disminuir la calidad por imprecisión.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol decanoato comparado con el haloperidol oral para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Quraishi 2000 (47)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol decanoato**	**Haloperidol oral**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Medicación anticolinérgica (follow-up 4 months; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron usar la medicación en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	3/11 (27.3%)	1/11 (9.1%)	RR 3.21 (0.39 to 26.67)	201 more per 1000 (from 55 fewer to 1000 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios con métodos claros de enmascaramiento.

[2] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Tamaño de la muestra muy limitado.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol de depósito comparado con la quetiapina para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (42)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol de depósito**	**Quetiapina**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow-up 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron exacerbaciones)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	5/9 (55.6%)	9/16 (56.3%)	RR 0.99 (0.48 to 2.04)	6 fewer per 1000 (from 293 fewer to 585 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 52 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento en cada brazo de estudio)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	5/10 (50%)	12/19 (63.2%)	RR 0.79 (0.39 to 1.61)	133 fewer per 1000 (from 385 fewer to 385 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Un solo estudio abierto. No es claro el método de aleatorización, enmascaramiento ni las pérdidas en el seguimiento.

[2] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y daños importantes con la intervención. Tamaño de muestra muy pequeño

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona (Inyección de larga acción) comparado con antipsicóticos orales para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Kishimoto 2013 (42)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona (Inyección de larga acción)**	**Antipsicóticos orales**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída (follow-up 24 a 130 weeks; assessed with: Definida como empeoramiento de los síntomas o necesidad de hospitalización en la última evaluación (según la información provista en cada estudio))												
9	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	376/1306 (28.8%)	415/1302 (31.9%)	RR 0.98 (0.75 to 1.28)	6 fewer per 1000 (from 80 fewer to 89 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Descontinuación por cualquier causa (follow-up 24 a 130 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento en cada brazo de estudio)												
9	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	524/1320 (39.7%)	568/1321 (43%)	RR 1.00 (0.83 to 1.19)	0 fewer per 1000 (from 73 fewer to 82 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Nueve estudios de los cuales 4 fueron abiertos. No se tiene información sobre los métodos de aleatorización, enmascaramiento. Tampoco hay información sobre pérdidas en el seguimiento.

[2] Los tiempos de seguimiento oscilaron entre 53 y 130 semanas. Las comparaciones incluyeron cualquier tipo de antipsicótico oral (incluyendo primera y segunda generación).

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse la risperidona de depósito comparada con la risperidona oral para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Hosalli 2003(46)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Risperidona de depósito**	**Risperidona oral**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Cambio en síntomas positivos (follow-up 12 weeks; measured with: Cambio promedio en PANSS (puntaje alto=bueno); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	266	275	-	MD 0.30 lower (0.86 lower to 0.26 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Cambio en síntomas negativos (follow-up 12 weeks; measured with: Cambio promedio en PANSS (puntaje alto=bueno); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	266	275	-	MD 0.10 lower (0.93 lower to 0.73 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	63/319 (19.7%)	50/321 (15.6%)	RR 1.27 (0.9 to 1.78)	42 more per 1000 (from 16 fewer to 121 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte por cualquier causa (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que mueren en cada brazo de tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/319 (0%)	1/321 (0.31%)	RR 0.34 (0.01 to 8.2)	2 fewer per 1000 (from 3 fewer to 22 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos que requieren abandono (follow-up 12 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron un evento adverso que hace necesario abandonar el tratamiento)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	18/319 (5.6%)	15/321 (4.7%)	RR 1.21 (0.62 to 2.35)	10 more per 1000 (from 18 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] El análisis de este desenlace no se hizo mediante abordaje por ITT.

[2] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

[3] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Solo se presentó un evento en la población.

Pregunta: ¿Debería usarse el palmitato de paliperidona comparado con la risperidona (inyección de acción prolongada) para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Nussbaum 2012 (43)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Palmitato de paliperidona**	**Risperidona (inyección de acción prolongada)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Abandonos tempranos por cualquier causa (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	369/986 (37.4%)	327/983 (33.3%)	RR 1.12 (1 to 1.25)	40 more per 1000 (from 0 more to 83 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Abandonos tempranos por eventos adversos (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que abandonaron el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	49/986 (5%)	35/983 (3.6%)	RR 1.38 (0.91 to 2.11)	14 more per 1000 (from 3 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Muerte (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Número de muertes en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	5/986 (0.51%)	1/981 (0.1%)	RR 3.62 (0.6 to 21.89)	3 more per 1000 (from 0 fewer to 21 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Recaída (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Recurrencia de síntomas psicóticos (global state))												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	144/985 (14.6%)	115/976 (11.8%)	RR 1.23 (0.98 to 1.53)	27 more per 1000 (from 2 fewer to 62 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Palmitato de paliperidona	Risperidona (inyección de acción prolongada)	Relative (95% CI)	Absolute		
Uso de medicación anticolinérgica (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes en cada brazo del estudio que requirieron medicación.)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	129/796 (16.2%)	191/791 (24.1%)	RR 0.67 (0.55 to 0.82)	80 fewer per 1000 (from 43 fewer to 109 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Infarto de miocardio (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron el evento en cada brazo de tratamiento.)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	1/985 (0.1%)	0/976 (0%)	RR 2.91 (0.12 to 71.28)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Somnolencia (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[4]	no serious indirectness	serious[2]	none	35/985 (3.6%)	33/976 (3.4%)	RR 1.06 (0.67 to 1.69)	2 more per 1000 (from 11 fewer to 23 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Aumento de peso (follow-up 13 a 53 weeks; measured with: Cambio promedio en el peso de cada brazo de tratamiento en kilogramos; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[2]	none	985	976	-	MD 0.38 lower (1.45 lower to 0.69 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Trastornos extrapiramidales (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con trastornos extrapiramidales en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	8/985 (0.81%)	12/976 (1.2%)	RR 0.66 (0.28 to 1.57)	4 fewer per 1000 (from 9 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnóstico en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	1/985 (0.1%)	1/976 (0.1%)	RR 0 (0.06 to 16)	1 fewer per 1000 (from 1 fewer to 15 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Palmitato de paliperidona	Risperidona (inyección de acción prolongada)	Relative (95% CI)	Absolute		
Acatisia (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el desorden en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	44/985 (4.5%)	59/976 (6%)	RR 0.74 (0.5 to 1.08)	16 fewer per 1000 (from 30 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Dolor en el sitio de inyección (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron dolor en el sitio de inyección en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious[6]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	41/985 (4.2%)	13/976 (1.3%)	RR 3.12 (1.68 to 5.78)	28 more per 1000 (from 9 more to 64 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Eventos relacionados con hiperprolactinemia (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Presencia de cualquier evento relacionado entre los siguientes: Lactancia no puerperal, amenorrea o dismenorrea, anorgasmia, anormalidades en la función sexual, disminución de la libido, ginecomastia, disfunción eréctil, dolor en los senos, galactorrea.)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	28/985 (2.8%)	32/976 (3.3%)	RR 0.86 (0.52 to 1.42)	5 fewer per 1000 (from 16 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Ideación suicida u homicida (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	11/985 (1.1%)	5/976 (0.51%)	RR 2.05 (0.75 to 5.61)	5 more per 1000 (from 1 fewer to 24 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Intento de suicidio (follow-up 13 a 53 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	3/985 (0.3%)	2/976 (0.2%)	RR 1.38 (0.27 to 7)	1 more per 1000 (from 1 fewer to 12 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Suicidio (follow-up 13 weeks; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de tratamiento)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Palmitato de paliperidona**	**Risperidona (inyección de acción prolongada)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	1/606 (0.17%)	0/608 (0%)	RR 3.01 (0.12 to 73.74)	-	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Intervalo de confianza amplio consistente con ningún efecto o protección con la intervención.

[2] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[3] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Muy pocos eventos en la población de estudio.

[4] Los dos estudios que contribuyen en este estimativo cuentan con resultados contradictorios.

[5] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y ningún efecto con la intervención.

[6] Los dos estudios que contribuyen a este estimativo tienen resultados que van desde no diferencia hasta un beneficio muy importante con la intervención.

Antipsicóticos de depósito comparados con otros AP de depósito

Pregunta: ¿Debería usarse la flufenazina decanoato comparada con otros neurolépticos de depósito para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: David 2005(44)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Otros neurolépticos de depósito**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Mortalidad por cualquier causa (follow-up 48 semanas; assessed with: Proporción de pacientes que murieron en cada brazo del estudio)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	very serious[3]	none	1/19 (5.3%)	0/19 (0%)	RR 3.00 (0.13 to 69.31)	-	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Recaída a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
11	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	38/290 (13.1%)	47/291 (16.2%)	RR 0.82 (0.56 to 1.18)	29 fewer per 1000 (from 71 fewer to 29 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Recaída a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con reaparición de síntomas (global state) en cada brazo de tratamiento)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	30/124 (24.2%)	26/128 (20.3%)	RR 1.22 (0.77 to 1.92)	45 more per 1000 (from 47 fewer to 187 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
abandonos a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												
15	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	86/379 (22.7%)	83/396 (21%)	RR 1.13 (0.89 to 1.44)	27 more per 1000 (from 23 fewer to 92 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio de manera temprana por cualquier causa)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Flufenazina decanoato	Otros neurolépticos de depósito	Relative (95% CI)	Absolute		
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	45/158 (28.5%)	52/161 (32.3%)	RR 0.89 (0.64 to 1.23)	36 fewer per 1000 (from 116 fewer to 74 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Trastornos del movimiento a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: No se especifica el método de medición ni de diagnóstico de dichos trastornos)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2,5]	serious[4]	none	56/119 (47.1%)	49/115 (42.6%)	RR 1.08 (0.86 to 1.34)	34 more per 1000 (from 60 fewer to 145 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Trastornos del movimiento a largo plazo (más de 1 año) (follow-up 2 años; assessed with: No se especifica el método de medición ni de diagnóstico de dichos trastornos)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2,5]	serious[4]	none	12/15 (80%)	12/17 (70.6%)	RR 1.13 (0.76 to 1.69)	92 more per 1000 (from 169 fewer to 487 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Uso de medicación anticolinérgica a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilizar este tipo de medicación)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	110/223 (49.3%)	89/225 (39.6%)	RR 1.24 (0.93 to 1.64)	95 more per 1000 (from 28 fewer to 253 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Uso de medicación anticolinérgica a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron utilizar este tipo de medicación)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	90/109 (82.6%)	72/111 (64.9%)	RR 1.26 (0.86 to 1.83)	169 more per 1000 (from 91 fewer to 538 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Parkinsonismo (follow-up Desde el inicio del tratamiento hasta más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que presentaron el desorden)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	very serious[6]	none	8/92 (8.7%)	8/98 (8.2%)	RR 1.12 (0.47 to 2.69)	10 more per 1000 (from 43 fewer to 138 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnostico en cada brazo de tratamiento)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Flufenazina decanoato**	**Otros neurolépticos de depósito**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[4]	none	7/72 (9.7%)	13/78 (16.7%)	RR 0.62 (0.32 to 1.23)	63 fewer per 1000 (from 113 fewer to 38 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: No se especifica qué tipo de eventos adversos se tuvieron en cuenta en este estimativo)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2,7]	serious[6]	none	62/124 (50%)	58/125 (46.4%)	RR 1.04 (0.83 to 1.32)	19 more per 1000 (from 79 fewer to 148 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática contaba con métodos claros de enmascaramiento en la asignación. Algunos de los estudios sin métodos claros para la aleatorización. Pocos estudios sin cegamiento doble.

[2] Es importante anotar que en esa comparación fueron incluidos los siguientes medicamentos de depósito como comparadores: Haloperidol decanoato, pipotiazina palmitato, flupentixol decanoato, fluspirilene, bromperidol decanoato, pipotiazina decanoato.

[3] Intervalo de confianza extremadamente amplio. Tamaño de muestra muy limitado.

[4] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y daños con la intervención.

[5] Este desenlace se considera como una medida indirecta de la presentación de síntomas extrapiramidales.

[6] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y riesgos importantes con la intervención.

[7] No es claro que eventos adversos se tuvieron en cuenta y se cuestiona su concordancia con los considerados críticos por el GDG.

Pregunta: ¿Debería usarse la pipotiazina palmitato comparada con otros antipsicóticos de depósito para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Dinesh 2004(45)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Pipotiazina palmitato**	**Otros antipsicóticos de depósito**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Recaída a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: No especifican la definición de recaía en el estudio incluido)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	18/121 (14.9%)	16/118 (13.6%)	RR 0.98 (0.55 to 1.75)	3 fewer per 1000 (from 61 fewer to 102 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Recaída a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: No especifican la definición de recaía en el estudio incluido)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	23/91 (25.3%)	23/87 (26.4%)	RR 0.96 (0.58 to 1.58)	11 fewer per 1000 (from 111 fewer to 153 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa a mediano plazo (6 meses a 1 año) (follow-up 6 meses a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
8	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	49/226 (21.7%)	37/225 (16.4%)	RR 1.23 (0.85 to 1.76)	38 more per 1000 (from 25 fewer to 125 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa a largo plazo (más de 1 año) (follow-up más de 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	29/63 (46%)	19/64 (29.7%)	RR 1.56 (0.98 to 2.47)	166 more per 1000 (from 6 fewer to 436 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Eventos adversos (follow-up 28 semanas a 1 año; assessed with: No se especifica qué tipo de eventos adversos se tuvieron en cuenta en este estimativo)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pipotiazina palmitato	Otros antipsicóticos de depósito	Relative (95% CI)	Absolute		
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2,4]	serious[5]	none	33/77 (42.9%)	44/80 (55%)	RR 0.80 (0.61 to 1.04)	110 fewer per 1000 (from 214 fewer to 22 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Medicación anticolinérgica (follow-up 28 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron medicación en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	94/169 (55.6%)	95/168 (56.5%)	RR 0.98 (0.84 to 1.15)	11 fewer per 1000 (from 90 fewer to 85 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Disquinesia tardía (follow-up mean 9.5 months; assessed with: Proporción de pacientes con el diagnóstico en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	serious[3]	none	12/77 (15.6%)	8/73 (11%)	RR 1.45 (0.75 to 2.81)	49 more per 1000 (from 27 fewer to 198 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Ninguno de los estudios incluidos cuenta con métodos claros de enmascaramiento. Algunos de los estudios sin cegamiento o con cegamiento simple

[2] Es importante tener en cuenta que los antipsicóticos incluidos en la comparación son los siguientes: Flufenazina, haloperidol y flupentixol.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[4] No es claro que eventos adversos se tuvieron en cuenta y se cuestiona su concordancia con los considerados críticos por el GDG.

[5] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios importantes o casi ningún efecto con la intervención.

Pregunta: ¿Debería usarse el haloperidol decanoato comparado con otros antipsicóticos de depósito para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento?

Bibliografía: Quraishi 2000 (47)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol decanoato**	**Otros antipsicóticos de depósito**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Muerte por cualquier causa (follow-up 20 a 60 semanas; assessed with: Proporción de pacientes con el evento en cada brazo de estudio)												
2[1]	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	none	0/45 (0%)	2/52 (3.8%)	RR 0.15 (0.01 to 2.37)	33 fewer per 1000 (from 38 fewer to 53 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Recaída (follow-up 20 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes con recaída definida por cada estudio de manera individual)												
7	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	serious[5]	none	26/155 (16.8%)	23/162 (14.2%)	RR 1.25 (0.65 to 2.42)	35 more per 1000 (from 50 fewer to 202 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Abandonos por cualquier causa (follow-up 20 semanas a 1 año; assessed with: Proporción de pacientes que abandonan el estudio temprano en cada brazo de tratamiento)												
8	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	serious[5]	none	34/187 (18.2%)	33/184 (17.9%)	RR 0.91 (0.52 to 1.6)	16 fewer per 1000 (from 86 fewer to 108 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Disquinesia (follow-up 6 a 9 meses; assessed with: Proporción de pacientes con el desenlace en cada brazo de tratamiento)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness[6]	serious[5]	none	14/49 (28.6%)	13/56 (23.2%)	RR 1.27 (0.53 to 3.06)	63 more per 1000 (from 109 fewer to 478 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Medicación anticolinérgica (follow-up 20 semanas a 9 meses; assessed with: Proporción de pacientes que requirieron usar la medicación en cada brazo de tratamiento)												
5	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness[4]	serious[5]	none	73/124 (58.9%)	80/133 (60.2%)	RR 0.80 (0.43 to 1.47)	120 fewer per 1000 (from 343 fewer to 283 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Haloperidol decanoato**	**Otros antipsicóticos de depósito**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Eventos adversos significativos (follow-up 9 meses; assessed with: No especifican que tipo de eventos adversos son considerados significativos)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[7]	serious[5]	none	13/28 (46.4%)	20/36 (55.6%)	RR 0.70 (0.26 to 1.86)	167 fewer per 1000 (from 411 fewer to 478 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] Los dos estudios comparaban haloperidol con flufenazina decanoato

[2] Ninguno de los estudios con métodos claros de enmascaramiento.

[3] Intervalo de confianza muy amplio consistente con beneficios y daños con la intervención. Muy pocos eventos en la población.

[4] Es importante anotar que la comparación incluye: Pipotiazina palmitato, flufenazina decanoato, flupentixol y zuclopentixol.

[5] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[6] La comparación incluye pipotiazina palmitato y zuclopentixol.

[7] Comparación: zuclopentixol

Pregunta 7

7.1 Para las personas mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia, ¿Cuáles son las estrategias psicoterapéuticas o psicosociales iniciales efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Terapia Cognitivo Conductual frente a tratamiento Usual

Bibliografía: Klingberg 2010(49), Lincoln 2012(50), Lysaker 2009(51), Malik 2009(52), NICE 82(2), Rathod 2013(53).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	otros	Terapia cognitivo conductual	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
Recaída a los seis meses												
3	ECA	Serio[1,2]	Serio[3]	no serio	serio		44/167 (26.3%)	51/160 (31.9%)	RR 0.82 (0.51 a 1.31)	57 menos por 1000 (de 156 menos a 99 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICA
Recaídas a 12 meses												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	no serio		13/72 (18.1%)	29/72 (40.3%)	RR 0.45 (0.25 a 0.79)	222 menos por 1000 (de 85 menos a 302 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Hospitalización 6 meses												
1	ECA	Serio[1,2]	Serio[4]	no serio	Serio		16/84 (19%)	19/84 (22.6%)	RR 0.84 (0.47 a 1.52)	36 menos por 1000 (De 120 menos a 118 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICA
Hospitalización a los 12 meses												
2	ECA	Serio [1,2]	No serio	no serio	no serio		47/329 (14.3%)	57/237 (24.1%)	RR 0.6 (0.42 a 0.85)	96 menos por 1000 (De 36 menos a 139 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Hospitalización a los 24 meses												
1	ECA	Serio[2]	no serio	no serio	no serio		64/257 (24.9%)	57/165 (34.5%)	RR 0.72 (0.53 a 0.97)	97 menos por 1000 (De 10 menos a 162 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Retorno al trabajo												
1	ECA	Muy serio[2,5]	no serio	no serio	serio		21/205 (10.2%)	17/105 (16.2%)	RR 0.63 (0.35 a 1.15)	60 menos por 1000 (De 105 menos a 24 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICA
Horas de Trabajo (Mejor indicado por menores valores)												
1	ECA	Serio[6]	no serio	no serio	no serio		50	50	-	SMD 0.59 más alta (0.19 a 0.99 más alta)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Puntaje en escala de Actitud Laboral (Mejor indicado por menores valores)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**otros**	**Terapia cognitivo conductual**	**Tratamiento usual**	**RR (95% CI)**	**Absoluto**		
1	ECA	Serio[6]	no serio	no serio	no serio		50	50	-	SMD 0.54 más alta (0.14 a 0.94 más alta)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Promedio de Funcionamiento Social al Final del Tratamiento (Mejor indicado por menores valores)												
3	ECA	Serio[5, 6]	Serio[3]	No serio	No serio		177	167	-	SMD 0.09 más bajo (0.37 más bajo a 0.19 más alta)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRITICA
Promedio de Funcionamiento Social a los seis meses del Tratamiento (Mejor indicado por menores valores)												
3	ECA	Serio[5,6]	Muy serio[7]	No serio	No serio		170	162	-	SMD 0.24 más bajo (0.56 más bajo a 0.09 más alta)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRITICA
Síntomas al final del tratamiento (Mejor indicado por menores valores)												
8	ECA	Muy serio[1,2,5,6]	serio[3]	no serio	no serio		534	431	-	SMD 0.16 más bajo (0.33 más bajo a 0.02 más alta)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	Importante
Síntomas a mediano plazo (menos de 12 meses) (Mejor indicado por menores valores)												
3	ECA	Serio[5,6]	Muy serio[7]	no serio	no serio		99	91	-	SMD 0.29 más bajo (0.79 más bajo a 0.21 más alta)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	Importante
Síntomas positivos al final del tratamiento (Mejor indicado por menores valores)												
4	ECA	Serio[5,6]	no serio	no serio	no serio		198	191	-	SMD 0.22 más bajo (0.42 a 0.02 menores)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	Importante
Síntomas positivos a mediano plazo (Mejor indicado por menores valores)												
4	ECA	Serio[5,6]	Muy serio[7]	no serio	Muy serio		185	181	-	SMD 0.04 más baja (0.35 más baja a 0.27 más alta)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	Importante
Síntomas negativos al final del tratamiento (Mejor indicado por menores valores)												
4	ECA	Serio[5,6]	no serio	no serio	no serio		218	207	-	SMD 0.09 más baja (0.28 más baja a 0.1 más alta)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	Importante
Síntomas negativos a mediano plazo (Mejor indicado por menores valores)												
4	ECA	Serio[5,6]	Serio[3]	no serio	no serio		244	232	-	SMD 0.33 más baja (0.57 a 0.09 más bajos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	Importante
Suicidio al final del tratamiento												
4	ECA	Muy serio[2,5,6]	no serio	no serio	serio		0/465 (0%)	4/380 (1.1%)	RR 0.31 (0.06 a 1.49)	7 menos por 1000 (De 10 menos a 5 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	Importante
Suicidio a 6-12 meses de seguimiento												
3	ECA	Muy	no serio	no serio	Serio		0/159	4/160	RR 0.28	18 menos por 1000 (De	⊕⊖⊖⊖	Importante

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	otros	Terapia cognitivo conductual	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
		serio[2,5,6]					(0%)	(2.5%)	(0.05 a 1.71)	24 menos a 18 más)	MUY BAJA	

1 No hubo evaluación ciega de desenlaces.

2 Sin análisis por intención de tratar

3 Heterogeneidad moderada: I^2 >25% y <50%.

4 Es el único estudio: sin replicación de hallazgos.

5 Es de un solo ciego: el evaluador de los desenlaces.

6 No se ocultó la secuencia

7 Heterogeneidad alta: I^2 >50%

Terapia de Adherencia frente a tratamiento usual

Bibliografía: NICE 82(2), Schulz 2013(54), Staring 2010(55).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otros	Terapia de adherencia	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
Síntomas al Final del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2]	Muy serio[3]	no serio	Muy serio		155	137	-	SMD 0.01 más alto (0.51 más bajo a 0.53 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas a los seis meses del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		54	55	-	SMD 0.22 más alto (0.16 más bajo a 0.59 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas Positivos al Final del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		54	55	-	SMD 0.03 más bajo (0.41 más bajo a 0.34 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otros	Terapia de adherencia	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
Síntomas Positivos a los seis meses del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		54	55	-	SMD 0.03 más bajo (0.4 más bajo a 0.35 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas Negativos al Final del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	Serio		54	55	-	SMD 0.17 más bajo (0.55 más bajo a 0.21 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas Negativos a los seis meses del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		54	55	-	SMD 0.03 más bajo (0.41 más bajo a 0.34 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recaídas a los seis meses												
1	ECA	Muy serio[2,5,6]	Serio[4]	no serio	Muy serio		3/16 (18.8%)	3/16 (18.8%)	RR 1 (0.24 a 4.23)	0 menos por 1000 (De 142 menos a 606 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Hospitalización a los seis meses												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		9/54 (16.7%)	14/55 (25.5%)	RR 0.65 (0.31 a 1.38)	89 menos por 1000 (De 176 menos a 97 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Media de Calidad de vida (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	Serio		54	55	-	SMD 0.16 más bajo (0.53 más bajo a 0.22 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Media de Calidad de vida a los seis meses (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		54	55	-	SMD 0 más alto (0.38 más bajo a 0.37 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Adherencia (actitudes hacia la medicación) al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio [1]	No serio	No serio	No serio		81	71	-	SMD 0.39 más bajo (0.71 a 0.07 más bajo)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRÍTICA
Adherencia (actitudes hacia la medicación) a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2]	No serio	No serio	No serio		150	117	-	SMD 0.13 más bajo (0.37 más bajo a 0.11 más alto)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA

[1] Un solo ciego.

[2] No es clara el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria en un estudio.

[3] Heterogeneidad alta: $I^2 > 50\%$

[4] Es el único estudio.

[5] No fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[6] No se hizo análisis por intención de tratar.

Consejería y terapia de apoyo frente a tratamiento usual

Bibliografía: Buckley 1996(56).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otros**	**Terapia cognitivo conductual**	**Tratamiento usual**	**RR (95% CI)**	**Absoluto**		
Síntomas al Final del Tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	serio[1,2]	Serio[3]	no serio	serio		71	60	-	SMD 0.27 más bajo (0.61 más bajo a 0.08 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio[1,2]	No serio	no serio	serio		71	60	-	MD 0.21 más bajo (0.56 más bajo a 0.13 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recaídas antes de un año												
1	ECA	Muy serio[1,2]	Serio[3]	no serio	Muy serio		0/26 (0%)	4/28 (14.3%)	RR 0 (0.01 a 1.82)	0 menos por 1000 (De 141 más a 117 más)[10]	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Recaídas después de un año												
1	ECA	Muy serio[1,2]	Serio[3]	no serio	Muy serio		8/26 (30.8%)	9/28 (32.1%)	RR 0.96 (0.44 a 2.11)	13 menos por 1000 (De 180 menos a 357 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA

[1] Un solo ciego

[2] No es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria

[3] Es un solo estudio.

Terapia de Familia frente a tratamiento usual

Bibliografía: Bressi 2008(57), Koolaee 2010(58), Nice 82(2) y Pharoah 2010(59).

Calidad de la evidencia							No de pacientes		Efectos		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras	Terapia de familia	Tratamiento usual	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Síntomas al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,3]	Serio[4]	no serio	no serio		124	119	-	SMD 0.47 más bajo (0.59 a 0.15 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas con seguimiento a mediano plazo (menos de un año) (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[5]	no serio	serio		20	24	-	SMD 0.03 más bajo (0.63 más bajo a 0.56 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[5]	no serio	Serio		24	23	-	SMD 0.10 más bajo (0.68 más bajo a 0.47 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos a mediano plazo (menos de un año de seguimiento) (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio[1,6,7,8]	Muy Serio[9]	no serio	serio		64	67	-	SMD 0.53 más bajo (2,24 más bajo a 1,17 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos a largo plazo (más de un año de seguimiento) (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio[1,6,7,8]	Serio[4]	no serio	serio		24	23	-	SMD 0.36 más bajo (0.85 más bajo a 0.14 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	serio		24	23	-	SMD 0.02 más bajo (0.55 más bajo a 0.59 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos al mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[4]	no serio	Muy serio		21	25	-	SMD 0.16 más alto (0.42 más bajo a 0.74 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos a largo plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio [1,6,7,8]	no serio	no serio	Serio		57	52	-	SMD 0.05 más bajo (0.43 más bajo a 0.32 más alto)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	IMPORTANTE
Recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)												

Calidad de la evidencia							No de pacientes		Efectos		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgos**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras**	**Terapia de familia**	**Tratamiento usual**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto**		
20	ECA	Muy Serio[10,11,12,13]	no serio	Serio[14]	no serio		163/930 (17.5%)	350/993 (35.2%)	RR 0.48 (0.41 a 0.57)	183 menos por 1000 (De 152 menos a 208 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Recaídas a largo plazo (más de un año de seguimiento)												
11	ECA	Muy Serio[10,11,12,13]	Muy Serio[9]	Serio[14]	no serio		159/517 (30.8%)	196/477 (41.1%)	RR 0.66 (0.5 a 0.87)	140 menos por 1000 (De 53 menos a 205 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÌTICA
Rehospitalización a mediano plazo (hasta un año)												
9	ECA	Muy serio[10,11,12,13]	no serio	No serio	no serio		87/302 (28.8%)	83/253 (32.8%)	RR 0,81 (0,63 a 1,04)	62 menos por 1000 (De 13 menos a 125 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Rehospitalización a largo plazo (más de un año)												
7	ECA	Muy serio[10,11,12,13]	Serio[4]	No serio	serio		81/282 (28.7%)	66/234 (28.2%)	RR 0,83 (0,55 a 1,27))	48 menos por 1000 (De 127 menos a 76 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Suicidio												
4	ECA	serio[2,3]	no serio	no serio	serio		3/147 (2%)	7/106 (6.6%)	RR 0.33 (0.09 a 1.21)	44 menos por 1000 (De 60 menos a 14 más)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	IMPORTANTE
Desempleo a mediano plazo (hasta un año de seguimiento)												
5	ECA	Muy serio[10,11,12,13]	Serio[4]	no serio	no serio		105/178 (59%)	79/145 (54.5%)	RR 0.99 (0.76 a 1.29)	5 menos por 1000 (De 131 menos a 158 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Serio[1,6,7,8]	no serio	no serio	Muy serio		40	39	-	SMD 0.15 más alto (0.29 más bajo a 0.59 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[1]	Serio[5]	no serio	Muy serio		28	28	-	SMD 0.28 más alto (0.25 más bajo a 0.81 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social a largo plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[6,7,8]	Serio[5]	no serio	serio[4]		75	75	-	SMD 0.19 más bajo (0.51 más bajo a 0.13 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida (Mejor indicado por más bajo valores)												

Calidad de la evidencia							No de pacientes		Efectos		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgos**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras**	**Terapia de familia**	**Tratamiento usual**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto**		
2	ECA	Serio[1,6,7,8]	Muy Serio[9]	no serio	Serio		132	137	-	SMD 0.11 más bajo (1.01 más bajo a 0.78 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Adherencia al final del tratamiento												
3	ECA	Muy serio[2,3,8,13]	No serio	No serio	No serio		5/141 (3.5%)	38/143 (26.6%)	RR 0.14 (0.06 a 0.34)	229 menos por 1000 (De 175 menos a 250 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Adherencia a mediano plazo												
3	ECA	Muy Serio[10,11,12,13]	No serio	No serio	Serio		28/64 (43.8%)	33/63 (52.4%)	RR 0.83 (0.59 a 1.18)	89 menos por 1000 (De 215 menos a 94 más)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Carga familiar al final del tratamiento												
1	ECA	Muy serio[6,7,13]	Serio[5]	No serio	No serio		24	24	-	SMD 0.74 más bajo (0.16 a 1.33 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Carga familia a mediano plazo												
3	ECA	Serio[10,11,12,13]	Muy serio[9]	No serio	No serio		75	70	-	SMD 1.03 más bajo (0.52 a 1.54 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA

[1] Un solo ciego,

[2] En dos de los estudios no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[3] En dos de los estudios no es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[4] Heterogeneidad moderada: $I^2 > 25\%$ y $< 50\%$.

[5] Es un solo estudio.

[6] En un estudio no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria

[7] En un estudio no es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[8] En un estudio no es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[9] Heterogeneidad alta: $I^2 > 50\%$.

[10] En la mayoría de estudios no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[11] En la mayoría de estudios no es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[12] En la mayoría de estudios no es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[13] En la mayoría de los estudios no se menciona el número de pérdidas y cómo lo manejaron en el análisis.

[14] En varios estudios las recaídas fueron definidas como necesidad de hospitalización, lo cual es indirecto porque no siempre que hay recaída se requiere hospitalización y a veces se hospitaliza sin que haya recaída (por ejemplo por un episodio depresivo con riesgo de suicidio).

Psicoeducación frente a tratamiento usual

Bibliografía: Chabannes 2008(60), Chan 2009(61), Kulhara 2009(62), Sharif 2012(63), NICE 82(2), Vickar 2009(64) y Xia 2011(65).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras	Psicoeducación	Tratamiento usual	Riesgo relativo (95% CI)	Absoluto		
Síntomas al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
14	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio [5]	No serio	No serio		681	676	-	SMD 0.42 más bajo (0.62 a 0.22 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
10	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio [5]	No serio	No serio		514	482	-	SMD 0.68 más bajo (0.92 a 0.43 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas a largo plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio [5]	No serio	No serio		108	106	-	SMD 0.88 más bajo (1.43 a 0.33 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Muy serio[6,7,8]	Muy serio [5]	No serio	Serio		73	68	-	SMD 0.04 más bajo (0.66 más bajo a 0.59 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[6,8]	Serio[9]	No serio	Serio		36	25	-	SMD 0.41 más alto (0.1 más bajo a 0.93 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio[5]	No serio	No serio		111	106	-	SMD 0.37 más bajo (0.81 más bajo a 0.07 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras**	**Psicoeducación**	**Tratamiento usual**	**Riesgo relativo (95% CI)**	**Absoluto**		
Síntomas negativos a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Serio[6,8]	Serio[9]	No serio	Serio		36	25	-	SMD 0.5 más alto (0.02 más bajo a 1.02 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recaídas al final del tratamiento												
3	ECA	Muy serio[2, 6,11,]	No serio	No serio	No serio		34/136 (25%)	52/132 (39.4%)	RR 0.62 (0.44 a 0.88)	150 menos por 1000 (De 47 menos a 221 menos)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Recaídas a mediano plazo												
10	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio [5]	No serio	No serio		145/514 (28.2%)	192/492 (39%)	RR 0.59 (0.42 a 0.84)	160 menos por 1000 (De 62 menos a 226 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Recaídas a largo plazo												
4	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio [5]	No serio	No serio		62/221 (28.1%)	97/225 (43.1%)	RR 0.62 (0.39 a 0.98)	164 menos por 1000 (De 9 menos a 263 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Hospitalización a mediano plazo												
5	ECA	Serio [2,6,7]	No serio	No serio	No serio		119/353 (33.7%)	137/330 (41.5%)	RR 0.8 (0.66 a 0.97)	83 menos por 1000 (De 12 menos a 141 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRÍTICA
Hospitalización a largo plazo												
3	ECA	Serio[2,6,11]	Muy serio [5]	No serio	No serio		188/277 (67.9%)	209/261 (80.1%)	RR 0.82 (0.65 a 1.03)	144 menos por 1000 (De 280 menos a 24 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Suicidio												
3	ECA	Serio [6,711,]	No serio	No serio	Muy serio		4/162 (2.5%)	1/159 (0.6%)	RR 2.16 (0.49 a 9.53)	7 más por 1000 (De 3 menos a 54 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Funcionamiento social al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,3]	No serio	No serio	No serio		168	178	-	SMD 0.37 más bajo (0.58 a 0.15 más bajo)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras**	**Psicoeducación**	**Tratamiento usual**	**Riesgo relativo (95% CI)**	**Absoluto**		
1	ECA	Serio[2,3]	Serio[9]	No serio	No serio		44	41	-	SMD 0.71 más bajo (1.15 a 0.27 más bajo)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICA
Carga familiar al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Muy serio[1,2,11]	Serio [10]	No serio	No serio		71	72	-	SMD 0.64 más bajo (1.05 a 0.23 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Carga familiar a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[6,7]	Serio[9]	No serio	No serio		36	37		SMD 0.4 más bajo (0.87 más bajo a 0.06 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,7]	Muy serio [5]	No serio	Serio		110	107	-	SMD 0.31 más bajo (0.85 más bajo a 0.24 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
5	ECA	Muy serio [1,2,3]	Muy serio [5]	No serio	Serio		238	234	-	SMD 0.76 más bajo (0.41 a 1.10 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Adherencia al final del tratamiento												
8	ECA	Muy serio[1,2,3]	Muy serio[5]	No serio	No serio		133/540 (24.6%)	160/522 (30.7%)	RR 0.68 (0.45 a 1.01)	98 menos por 1000 (De 3 menos a 169 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Adherencia a mediano plazo												
6	ECA	Muy serio[1,2,3]	Muy serio[5]	No serio	No serio		99/371 (26.7%)	160/354 (45.2%)	RR 0.5 (0.32 a 0.76)	226 menos por 1000 (De 108 menos a 307 menos)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA

[1] En la mayoría de estudios no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[2] En la mayoría de estudios no es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[3] En la mayoría de estudios no es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[4] En la mayoría de los estudios no se menciona el número de pérdidas y cómo lo manejaron en el análisis.

[5] Heterogeneidad alta: $I^2 > 50\%$.

[6] En uno de los estudios no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[7] En uno de los estudios no es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[8] Un solo ciego en uno de los estudios.

[9] Es un solo estudio.

[10] Heterogeneidad moderada: $I^2 > 25\%$ y $< 50\%$.

[11] Un solo ciego en todos los estudios.

Entrenamiento en habilidades sociales frente a tratamiento Usual

Bibliografía: NICE 82(2) y Rus-Calafell 2013(66).

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Habilidades sociales	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
Síntomas al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio [5]	No serio	No serio		81	72	-	SMD 0.59 más bajo (1 a 0.19 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
2	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Muy serio[6]	No serio	Muy serio		61	52	-	SMD 0.46 más bajo (1.39 más bajo a 0.47 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos al final del tratamiento (Mejor indicado por más bajo valores)												
3	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	No serio	No serio	no serio		81	72	-	SMD 0.68 más bajo (1.01 a 0.36 más bajo)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	IMPORTANTE
Síntomas a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 0.02 más alto (0.69 más bajo a 0.73 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas positivos a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 0.13 más alto (0.58 más bajo a 0.84 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Síntomas negativos a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	Habilidades sociales	Tratamiento usual	RR (95% CI)	Absoluto		
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 0.32 más bajo (1.04 más bajo a 0.4 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE
Recaídas durante la intervención												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		5/43 (11.6%)	10/39 (25.6%)	RR 0.45 (0.17 a 1.21)	141 menos por 1000 (De 213 menos a 54 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Rehospitalizaciones durante la intervención												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		3/43 (7%)	4/39 (10.3%)	RR 0.68 (0.16 a 2.85)	33 menos por 1000 (De 86 menos a 190 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social al final de la intervención (Mejor indicado por más bajo valores)												
4	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[5]	No serio	No serio		113	103	-	SMD 1.13 más bajo (1.61 a 0.66 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Funcionamiento social a mediano plazo (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 0.77 más alto (0.02 a 1.51 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida al final de la intervención (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[2,3]	Serio[7]	No serio	serio		20	20	-	SMD 0.46 más bajo (1.08 más bajo a 0.17 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida al final de la intervencion (salud fisica) (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3]	Serio[7]	No serio	Serio		18	13	-	SMD 0.42 más bajo (1.14 más bajo a 0.31 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida (salud mental) al final de la intervencion (Mejor indicado por más bajo valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 1.64 más bajo (2.47 a 0.8 más bajo)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida (salud fisica) a mediano plazo (Mejor indicado por más bajos valores)												
1	ECA	Muy serio[1,2,3]	Serio[7]	No serio	Muy serio		18	13	-	SMD 0.21 más bajo (0.93 más bajo a 0.5 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Calidad de vida (salud mental) a mediano plazo (Mejor indicado por más bajos valores)												

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Habilidades sociales**	**Tratamiento usual**	**RR (95% CI)**	**Absoluto**		
1	ECA	Muy serio[1,2,3]	Serio[7]	No serio	serio		18	13	-	SMD 0.63 más bajo (1.36 más bajo a 0.1 más alto)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA

[1] En todos los estudios no es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[2] En todos los estudios no es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[3] En todos los estudios no es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[4] No se hizo análisis por intención de tratar.

[5] Heterogeneidad moderada: $I^2 > 25\%$ y $< 50\%$.

[6] Heterogeneidad alta: $I^2 > 50\%$.

[7] Es un solo estudio.

Terapia de orientación psicodinámica frente a tratamiento Usual

Bibliografía: Malmberg 2009(67)

Evaluación de calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Indirecto**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**Terapia psicodinámica**	**Tratamiento usual**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto**		
Hospitalizaciones a largo plazo												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[5]	No serio	Muy serio		5/12 (41,7%)	5/12 (41,7%)	RR 1,00 (0,39 a 2,58)	0 menos por 1000 (De 254 menos a 658 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	CRÍTICA
Suicidio												
1	ECA	Muy serio[1,2,3,4]	Serio[5]	No serio	Muy serio		0/44 (0%)	3/48 (6.3%)	RR 0.16 (0.01, 2.93)	53 menos por 1000 (De 62 menos a 1000 más)	⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] No es clara la forma de hacer la asignación aleatoria.

[2] No es claro el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria.

[3] No es claro si fue ciega la evaluación de los desenlaces.

[4] No se hizo análisis por intención de tratar.

[5] Es un solo estudio.

Pregunta 8

8.1. ¿Cuáles son las modalidades de atención efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Intervención en crisis frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Debería usarse el modelo de intervención en crisis frente al cuidado estándar para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Murphy 2012(68)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Modelo de intervención en crisis**	**Cuidado estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Rehospitalización modalidades combinadas (follow-up 6 months; assessed with: Número de pacientes que fueron re admitidos al hospital después de la hospitalización inicial[1])												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	100/197 (50.8%)	124/172 (72.1%)	RR 0.75 (0.5 to 1.13)	18 fewer per 100 (from 36 fewer to 9 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Rehospitalización a los 3 meses (solo atención domiciliaria) (follow-up 3 months; assessed with: Número de pacientes que fueron re admitidos al hospital después de la hospitalización inicial)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[2,4]	no serious imprecision[3]	none	49/135 (36.3%)	86/125 (68.8%)	RR 0.53 (0.41 to 0.68)	323 fewer per 1000 (from 220 fewer to 406 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Rehospitalización a los 6 meses (solo atención domiciliaria) (follow-up 6 months; assessed with: Número de pacientes que fueron re admitidos al hospital después de la hospitalización inicial)												
1[1]	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness[2]	no serious imprecision[3]	none	63/134 (47%)	94/124 (75.8%)	RR 0.62 (0.51 to 0.76)	29 fewer per 100 (from 18 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Modelo de intervención en crisis**	**Cuidado estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Carga para la familia (follow-up 6 months; assessed with: Número de familias que manifiestan mayor carga con la intervención)												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/60 (20%)	35/60 (58.3%)	RR 0.34 (0.2 to 0.59)	385 fewer per 1000 (from 239 fewer to 467 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 6 months; measured with: Diferencia en el puntaje de la Escala MANSA; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[6]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[7]	none	118	108	-	MD 1.50 lower (5.15 lower to 2.15 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Satisfacción del paciente (follow-up 20 months; measured with: Diferencias en el puntaje de la escala CSQ-8; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69	68	-	MD 5.40 higher (3.91 to 6.89 higher)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] De acuerdo con lo indicado en el meta-análisis, se presenta el resultado de Jhonson 2005 que emplea equipos de atención domiciliaria, porque la combinación con el de Fenton 1998 causa uangran heterogenidad ya que la intervención de este último se hace en un servicio residencial

[2] Las intervenciones en crisis que evaluaron los estudios primarios no son homogéneas e incluyen diferentes modalidades: Algunas en modalidad ambulatoria, otras comparando modalidad ambulatoria como parte de un paquete de intervenciones y otras en centros de cuidado crítico.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[4] La mayoría de los sujetos tenían esquizofrenia aunque se inluian en los estudios sujetos con otras enfermedades mentales graves, sin embargo se considera no bajar por evidencia indirecta ya que hay representatividad de la población

[5] Un estudio con métodos no claros de aleatorización, cegamiento ni enmascaramiento, perdida de algunso participantes no descrita.

[6] Un estudio sin cegamiento.

[7] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficios y riesgos con la intervención.

[8] Favorece la intervención: manejo en crisis

Equipos de salud mental frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Deberían usarse los equipos de salud mental comunitaria frente al cuidado estandar para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Malone 2007 (69)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Equipos de salud mental comunitaria**	**Cuidado estandar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Hospitalización (follow-up 3 a 12 months; assessed with: Número de pacientes admitidos al hospital (causa psiquiatrica))												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	serious[3]	no serious imprecision	none[4]	87/280 (31.1%)	105/307 (34.2%)	RR 0.81 (0.67 to 0.97)	6 fewer per 100 (from 1 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (follow-up 3 a 12 months; assessed with: Número de contactos con la policía)												
2	randomised trials	serious[5]	serious[2,6]	serious[3,7]	no serious imprecision	none[4]	26/130 (20%)	12/125 (9.6%)	RR 2.07 (1.08 to 3.97)[8]	10 more per 100 (from 1 more to 29 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Satisfacción con el servicio (follow-up 3 months; assessed with: Personas no satisfechas con el servicio)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency[2]	serious[3]	serious[9]	none[4]	7/41 (17.1%)	21/46 (45.7%)	RR 0.37 (0.18 to 0.79)	29 fewer per 100 (from 10 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Dos de los estudios fueron abiertos, dos no tiene claro el enmascaramiento de la asignación. Uno de los estudios hizo la asignación antes de aplicar los criterios de inclusión lo que implicó perdidas

[2] Un estudio

[3] Incluye pacientes con otras enfermedades mentales (otros trastronos psicóticos, afectivos y trastornos de personalidad)

[4] No reportado

[5] No es claro el enmascaramiento, uno de los estudios no fue ciego

[6] I cuadrado de 53%

[7] Los contactos policiales fueron tomados como una mdeida aproximada del funcionamiento social

[8] Peor con la intervención

[9] Intervalo de confianza amplio

Hospital día frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Debería usarse el hospital día frente al tratamiento usual (intrahospitalario) para el manejo de los pacientes con esquizofrenia en fase aguda en la enfermedad?

Bibliografía: Marshall 2011(70)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hospital día	Tratamiento usual (intrahospitalario)	Relative (95% CI)	Absolute		
Rehospitalización (Readmisiones luego del alta) - Estudios Tipo 1 (follow-up hasta 24 despues del egreso months; assessed with: Proporción de personas que presentan el desenlace)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2,3]	serious[4]	none[5]	92/326 (28.2%)	106/341 (31.1%)	RR 0.91 (0.72 to 1.15)	3 fewer per 100 (from 9 fewer to 5 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Funcionamiento social Estudios Tipo 1 - (al alta) (measured with: Escala GSDS-II (más alto peor funcionamiento)[6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency[7]	serious[2]	no serious imprecision	none[5]	596	521	-	SMD 0.30 lower (0.42 to 0.19 lower)[8]	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social Estudios Tipo 1 - (a los 3 meses) (follow-up 3 months; measured with: Escala GSDS-II (más alto peor funcionamiento)[6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	no serious imprecision	none[5]	596	521	-	SMD 0.14 lower (0.25 to 0.02 lower)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Funcionamiento social Estudios Tipo 1 - (a los 12 meses) (follow-up 12 months; measured with: Escala GSDS-II (más alto peor funcionamiento)[6]; Better indicated by lower values)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hospital día	Tratamiento usual (intrahospitalario)	Relative (95% CI)	Absolute		
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	no serious imprecision	none[5]	596	521	-	SMD 0.15 lower (0.27 to 0.03 lower)[8]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Calidad de Vida (al momento del alta) - Estudios Tipo 1 (measured with: Puntaje promedio en la escala MANSA(más bajo menos calidad de vida); Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	596	521	-	MD 0.01 higher (0.12 lower to 0.14 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (a los 3 meses) - Estudios Tipo 1 (follow-up 3 months; measured with: Puntaje promedio en la escala MANSA(más bajo menos calidad de vida); Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	596	521	-	MD 0.11 higher (0.02 lower to 0.24 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Calidad de Vida (a los 12 meses) - Estudios Tipo 1 (follow-up 12 months; measured with: Puntaje promedio en la escala MANSA(más bajo menos calidad de vida); Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	596	521	-	MD 0.01 higher (0.13 lower to 0.15 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Carga para los cuidadores (1 a 14 días) - Estudios Tipo 1 (follow-up 1 a 14 days; measured with: Puntaje promedio en la escala SBAS (más alto más carga); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency[7]	serious	serious[10]	none[5]	41	44	-	MD 0.27 higher (2.58 lower to 3.12 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[12]
Carga para los cuidadores (1 mes) - Estudios Tipo 1 (follow-up 1 months; measured with: Puntaje promedio en la escala SBAS (más alto puntaje más alta la carga); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	46	49	-	MD 0.04 lower (2.54 lower to 2.46 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[12]

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hospital día	Tratamiento usual (intrahospitalario)	Relative (95% CI)	Absolute		
Carga para los cuidadores (2 meses) - Estudios Tipo 1 (follow-up 2 months; measured with: Puntaje promedio en la escala SBAS (más alto puntaje más alta la carga); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	50	45	-	MD 0.65 higher (1.33 lower to 2 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[12]
Carga para los cuidadores (3 meses) - Estudios Tipo 1 (follow-up 3 months; measured with: Puntaje promedio en la escala SBAS (más alto puntaje más alta la carga); Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	80	80	-	MD 0.59 lower (1.62 lower to 0.44 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[12]
Carga para los cuidadores (12 meses) - Estudios Tipo 1 (follow-up 12 months; measured with: Puntaje promedio en la escala SBAS (más alto puntaje más alta la carga); Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[11]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	32	33	-	MD 0.69 lower (2.14 lower to 0.76 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[12]
Satisfacción con servicios de salud (al momento de admisión) Estudio tipo 1 (measured with: Puntaje promedio en la escala CAT (más bajo menos satisfacción); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	596	521	-	MD 0.22 higher (0.04 lower to 0.48 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Satisfacción con servicios de salud (al momentodel alta) estudios tipo 1 (measured with: Puntaje promedio en la escala CAT (más bajo menos satisfacción); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias[9]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	596	521	-	MD 0.06 higher (0.18 lower to 0.3 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Rehospitalización (Readmisiones luego del alta) - Estudios Tipo 2 (follow-up 2 years; assessed with: Proporción de personas que presentan el desenlace)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Hospital día**	**Tratamiento usual (intrahospitalario)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[4]	none[5]	42/103 (40.8%)	25/57 (43.9%)	RR 0.93 (0.64 to 1.35)	3 fewer per 100 (from 16 fewer to 15 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (a los 12 meses) - Estudios Tipo 2 (follow-up 12 months; measured with: Escala de Groningen (datos individuales por paciente)[6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	67	28	-	MD 0.25 lower (0.62 lower to 0.12 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[14]
Funcionamiento social (a los 24 meses) - Estudios Tipo 2 (follow-up 24 months; measured with: Escala de Groningen (datos individuales por paciente)[6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[13]	no serious inconsistency[7]	serious[2]	serious[10]	none[5]	67	28	-	MD 0.19 lower (0.58 lower to 0.2 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL[14]

[1] Uno de los estudios tiene alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia de aleatorización, no fue posible el ciego por el tipo de intervención, la mayoría no realizaron seguimiento completo

[2] Un porcentaje de los participantes tiene dignóstico de esquizofrenia, el resto otras enfermedades mentales

[3] Uno de los estudios no incluyó pacientes con esquizofrenia

[4] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[5] No fue evaluado

[6] Groningen Social Disabilities Schedule: Escala de 4 puntos

[7] Un solo estudio

[8] A favor de Hospital Día

[9] No era posible el ciego

[10] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra de la intervención

[11] Seguimiento incompleto, no AIT

[12] Información limitada, no se tienen datos para todos los pacientes.

[13] Asignación y enmascaramiento no claros, seguimiento incompleto no claro.

[14] Los estudio tipo 2 fueron aquellos que aleatorizaron sin tener en cuenta el estado del paciente a cada una de las intervenciones.

Pregunta: ¿Debería usarse el Hospital día (centro día) frente al tratamiento usual (manejo ambulatorio) para el manejo de los pacientes con esquizofrenia (no agudos)?

Bibliografía: Shek 2009 (71)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Hospital día (centro día)**	**Tratamiento usual (manejo ambulatorio)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Hospitalización - 6 meses (follow-up hasta los 6 months; assessed with: Número de pacientes admitidos al hospital (causa psiquiatrica))												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none[3]	7/55 (12.7%)	12/55 (21.8%)	RR 0.58 (0.26 to 1.33)	9 fewer per 100 (from 16 fewer to 7 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Hospitalización - 12 meses (follow-up hasta 12 meses; assessed with: Proporcion de pacientes)												
2	randomised trials	serious	serious[4]	no serious indirectness	serious[2]	none[3]	41/120 (34.2%)	78/122 (63.9%)	RR 0.68 (0.38 to 1.22)	20 fewer per 100 (from 40 fewer to 14 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Hospitalización - más allá de 12 meses (follow-up mayor a 12 meses; assessed with: Proporcion de pacientes)												
2	randomised trials	serious[5]	serious[4]	no serious indirectness	serious[2]	none[3]	54/120 (45%)	78/122 (63.9%)	RR 0.63 (0.34 to 1.19)	24 fewer per 100 (from 42 fewer to 12 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Funcionamiento social a los 6 meses - CAS (follow-up 3 months; measured with: Medido con la CAS (Community adaptation Scale: más alto peor funcionamiento)[6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency[8]	no serious indirectness	serious[9]	none[3]	15	15	-	MD 0.03 lower (0.3 lower to 0.24 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Uno de los estudios no tiene clara la generación de secuencia de aleatorización, no es claro el enmascaramiento, no hubo cegamiento y en uno no es claro si el seguimiento fue completo

[2] Intervalo de confianza amplio compatible con riesgo a favor y en contra de la intervención

[3] No pudo ser evaluado

[4] I cuadrado mayor al 50%

[5] Uno de los estudios no tiene clara la generación de secuencia de aleatorización, en otro no es claro el enmascaramiento, en uno no hubo cegamiento y en los dos es claro si el seguimiento fue completo

[6] Dos estudios midieron funcionamiento social, cada uno con una escala diferente, por lo cual los datos no son conclusivos. Este estudio utilizó la CAS.

[7] Generación de secuencia de aleatorización, enmascaramietno y seguimeinto compelto no claros, estudio abierto

[8] Un solo estudio

[9] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra

Pregunta: ¿Debería usarse el Hospital día (transicional) frente al tratamiento usual (manejo ambulatorio) para el manejo de la esquizofrenia en adultos.?

Bibliografía: Shek 2009 (71)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Hospital día (transicional)**	**Tratamiento usual (manejo ambulatorio)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Hospitalizaciones - Centros día/hospital día transicional (assessed with: Proporcion de pacientes que presentaron el evento)												
0	No evidence available					none	-	-	Not estimable	-		CRITICAL
Funcionamiento social a los 6 meses - SAS (follow-up 12 months; measured with: Medido con la SAS (Social Adjustment Scale: más alto peor funcionamiento); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none[4]	19	18	-	MD 0.36 higher (0.07 lower to 0.79 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social a los 12 meses - SAS (measured with: Medido con la SAS (Social Adjustment Scale: más alto peor funcionamiento)[5,6]; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency[2]	no serious indirectness	serious[3]	none[4]	19	18	-	MD 0.17 higher (0.25 lower to 0.59 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Generación de secuencia de aleatorización, enmascaramiento y seguimeinto completo no claros, estudio abierto

[2] Un solo estudio

[3] Intervalo de confianza compatible con efecto a favor y en contra

[4] No pudo ser evaluado

[5] Dos estudios midieron funcionamiento social, cada uno con una escala diferente, por lo cual los datos no son conclusivos. Este estudio utilizó la CAS.

[6] Dos estudios midieron funcionamiento social, cada uno con una escala diferente, por lo cual los datos no son conclusivos. Este estudio utilizó la SAS.

Manejo intensivo de caso frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Debería usarse el manejo intensivo de caso frente al cuidado estándar para el manejo de la esquizofrenia en adultos?

Bibliografía: Dieterich 2010(72)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Manejo intensivo de caso**	**Cuidado estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Re-hospitalización-Corto plazo (follow-up mean 6 months; assessed with: admitidos hospital)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	30/123 (24.4%)	61/121 (50.4%)	RR 0.61 (0.22 to 1.69)	20 fewer per 100 (from 39 fewer to 35 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Re-hospitalización-mediano plazo (follow-up mean 6 months; assessed with: admitidos hospital)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	294/649 (45.3%)	347/654 (53.1%)	RR 0.85 (0.77 to 0.93)	8 fewer per 100 (from 4 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (follow-up 12 a 36 months; assessed with: contacto con la policía-arresto)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	23/297 (7.7%)	22/307 (7.2%)	RR 1.08 (0.61 to 1.9)	1 more per 100 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Funcionamiento social 2 (follow-up 12 a 36 months; assessed with: no estar empleado al final del estudio)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Manejo intensivo de caso**	**Cuidado estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	398/564 (70.6%)	461/572 (80.6%)	RR 0.89 (0.79 to 1)	9 fewer per 100 (from 17 fewer to 0 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up mean 18 months; measured with: Escala MANSA ; range of scores: 1-7; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	45	45	-	MD 0.20 higher (0.29 lower to 0.69 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Satisfacción con el servicio (follow-up 15 a 24 months; measured with: Escala CSQ; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	233	190	-	MD 3.23 higher (2.31 to 4.14 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

[1] No es claro el método de aleatorización.

[2] Intervalo de confianza que cruza beneficio y no beneficio de la intervención.

Tratamiento asertivo comunitario frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Debería usarse el Tratamiento asertivo comunitario frente al Cuidado estandar para el manejo de pacientes con esquizofrenia?

Bibliografía: NICE 82(2),- Marshal 2000 (73)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Tratamiento asertivo comunitario**	**Cuidado estandar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Hospitalización (follow-up 6 a 24 months; assessed with: Número de pacientes admitidos al hospital (causa psiquiatrica))												
6	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	no serious imprecision	none[4]	159/532 (29.9%)	204/515 (39.6%)	OR 0.59 (0.45 to 0.78)	12 fewer per 100 (from 6 fewer to 17 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Funcionamiento social (follow-up 12 a 18 months; measured with: Social Adjustment Scale, Personality and Social Network Adjustment Scale, Social Adjustment Scale (adapted version); Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[5]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[6]	none[4]	107	99	-	SMD 0.09 lower (0.37 lower to 0.18 higher)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 12 months; measured with: general well-being in Quality of Life Scale; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency[8]	serious[3]	serious[9]	none[4]	67	58	-	SMD 0.37 lower (0.73 to 0.02 lower)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Satisfacción con el servicio (follow-up 12 a 15 months; measured with: Client Satisfaction Preguntannaire; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[1,5]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none[4]	65	55	-	SMD 1.25 lower (1.65 to 0.86 lower)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Enmascaramiento de la asignación no claro en la mayoría de los estudios, no reportan ciego

[2] I cuadrado 73%

[3] Incluye pacientes con otras enfermedades mentales (otros trastronos psicóticos, afectivos y trastornos de personalidad)

[4] No reportado

[5] Uno de los estudios tuvo grandes pérdidas en el seguimiento

[6] Intervalo de confianza amplio con efecto a favor y en contra de la intervención

[7] Enmascaramiento de la asignación no claro

[8] Un solo estudio

[9] Intervalo de confianza amplio

Rehabilitación basada en la comunidad frente a cuidado estándar

Pregunta: ¿Debería usarse el Rehabilitación basada en comunidad frente al cuidado estándar para el pacientes adultos con esquizofrenia?
Bibliografía: Reilly 2013(74)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Rehabilitación basada en comunidad**	**Cuidado estándar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Hospitalizaciones (follow-up 24 months; assessed with: Número de pacientes admitidos al hospital (causa psiquiatrica))												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	52/148 (35.1%)	74/158 (46.8%)	RR 0.75 (0.57 to 0.99)	117 fewer per 1000 (from 5 fewer to 201 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL
Hospitalizaciones por cualquier causa (follow-up 24 months; assessed with: Número de pacientes admitidos al hospital)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	serious[3]	none	65/148 (43.9%)	84/158 (53.2%)	RR 0.83 (0.65 to 1.04)	90 fewer per 1000 (from 186 fewer to 21 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Calidad de vida (follow-up 36 months; measured with: Cambio promedio en el puntaje del componente mental de SF-36; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	0	-	-	MD 3.5 higher (1.8 to 5.2 higher)	⊕⊕⊖⊖ LOW	CRITICAL

[1] Un solo estudio con alto riesgo de sesgo dado por enmascaramiento y cegamiento poco claro. Los autores de la revisión detectaron reporte selectivo de desenlace (no se reportan datos previos a 24 meses).

[2] La mayoría de los pacientes del estudio estaban diagnosticados con trastorno afectivo bipolar.

[3] Intervalo de confianza amplio consistente con beneficio y ningún efecto de la intervención.

Referencias

1. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Jun 26;
2. NICE. CG82 Schizophrenia (update): full guideline [Internet]. NICE. [cited 2013 May 3]. Available from: http://www.nice.org.uk/
3. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498–511.
4. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [cited 2013 Jul 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/
5. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(3):CD006617.
6. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(1):CD004278.
7. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006624.
8. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2013;2:CD006569.
9. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633.
10. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim J-C, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2010 Mar;71(3):304–11.
11. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2008;(2):CD006369.
12. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006654.

13. Novick D, Haro JM, Perrin E, Suarez D, Texeira JM. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2009 Aug;19(8):542–50.
14. Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193–201.
15. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006625.
16. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(4):CD006627.
17. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007779.
18. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2000;(2):CD001162.
19. Marques LO, Lima MS, Soares BGO. Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003545.
20. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry. 2009 Apr;14(4):429–47.
21. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2002;(2):CD001357.
22. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(1):CD006918.
23. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;11:CD009377.
24. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD003729.
25. Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD003079.
26. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(4):CD007445.

27. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. J Clin Psychiatry. 2008 Dec;69(12):1869–79.
28. Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2008 Aug;193(2):101–7.
29. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. Schizophr Res. 2012 Sep;140(1-3):159–68.
30. Lima AR, Bacalcthuk J, Barnes TRE, Soares-Weiser K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001946.
31. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD006629.
32. Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2011 Mar;25(3):299–305.
33. Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2011 Mar;71(3):377–82.
34. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012;5:CD008016.
35. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012 Jun 2;379(9831):2063–71.
36. Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. J Clin Psychiatry. 2011 Mar;72(3):349–55.
37. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18(1):53–66.
38. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J, Johnson G, Loebel A, Mandel FS. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2009 Jan;54(1):46–54.

39. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance frente al intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2011 Feb;72(2):205–18.
40. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose frente al standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: Meta-analysis. Schizophr Bull. 2011;37(4):788–99.
41. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Mar;28(2):57–66.
42. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-Acting Injectable frente al Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Schizophr Bull. 2013 Jan 2;
43. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD008296.
44. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD000307.
45. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001720.
46. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004161.
47. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001361.
48. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011;127(1-3):83–92.
49. Klingberg S, Wittorf A, Fischer A, Jakob-Deters K, Buchkremer G, Wiedemann G. Evaluation of a cognitive behaviourally oriented service for relapse prevention in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2010 May;121(5):340–50.
50. Lincoln TM, Ziegler M, Mehl S, Kesting M-L, Lüllmann E, Westermann S, et al. Moving from efficacy to effectiveness in cognitive behavioral therapy for psychosis: a randomized clinical practice trial. J Consult Clin Psychol. 2012 Aug;80(4):674–86.
51. Lysaker PH, Davis LW, Bryson GJ, Bell MD. Effects of cognitive behavioral therapy on work outcomes in vocational rehabilitation for participants with schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res. 2009 Feb;107(2-3):186–91.

52. Malik N, Kingdon D, Pelton J, Mehta R, Turkington D. Effectiveness of brief cognitive-behavioral therapy for schizophrenia delivered by mental health nurses: relapse and recovery at 24 months. J Clin Psychiatry. 2009 Feb;70(2):201–7.
53. Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, et al. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority ethnic groups: a randomised controlled trial. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):319–26.
54. Schulz M, Gray R, Spiekermann A, Abderhalden C, Behrens J, Driessen M. Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: a multi-centre randomised controlled trial. Schizophr Res. 2013 May;146(1-3):59–63.
55. Staring ABP, Van der Gaag M, Koopmans GT, Selten JP, Van Beveren JM, Hengeveld MW, et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2010 Dec;197(6):448–55.
56. Buckley LA, Pettit TA, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2013 Nov 22]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004716.pub3/abstract
57. Bressi C, Manenti S, Frongia P, Porcellana M, Invernizzi G. Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness. Psychother Psychosom. 2008;77(1):43–9.
58. Koolaee AK, Etemadi A. The outcome of family interventions for the mothers of schizophrenia patients in Iran. Int J Soc Psychiatry. 2010 Nov;56(6):634–46.
59. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD000088.
60. Chabannes J, Bazin N, Leguay D, Nuss P, Peretti C, Tatu P, et al. Two-year study of relapse prevention by a new education program in schizophrenic patients treated with the same antipsychotic drug. Eur Psychiatry. 2008;23:8–13.
61. Chan SW-C, Yip B, Tso S, Cheng B-S, Tam W. Evaluation of a psychoeducation program for Chinese clients with schizophrenia and their family caregivers. Patient Educ Couns. 2009 Apr;75(1):67–76.
62. Kulhara P, Chakrabarti S, Avasthi A, Sharma A, Sharma S. Psychoeducational intervention for caregivers of Indian patients with schizophrenia: A randomised-controlled trial. Acta Psychiatr Scand. 2009;119:472–83.
63. Sharif F, Shaygan M, Mani A. Effect of a psycho-educational intervention for family members on caregiver burdens and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia in Shiraz, Iran. BMC Psychiatry. 2012;25(12):48.

64. Vickar GM, North CS, Downs D, Marshall DL. A randomized controlled trial of a private-sector inpatient-initiated psychoeducation program for schizophrenia. Psychiatr Serv Wash DC. 2009 Jan;60(1):117–20.
65. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD002831.
66. Rus-Calafell M, Gutiérrez-Maldonado J, Ortega-Bravo M, Ribas-Sabaté J, Caqueo-Urízar A. A brief cognitive-behavioural social skills training for stabilised outpatients with schizophrenia: a preliminary study. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):327–36.
67. Malmberg L, Fenton M, Rathbone J. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2013 Nov 22]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001360/abstract
68. Murphy S, Irving CB, Adams CE, Driver R. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD001087.
69. Malone D, Newron-Howes G, Simmonds S, Marriot S, Tyrer P. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and disordered personality. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD000270.
70. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD004026.
71. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD003240.
72. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007906.
73. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001089.
74. Reilly S, Planner C, Gask L, Hann M, Knowles S, Druss B, et al. Collaborative care approaches for people with severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD009531.

Anexo 2.1

Tablas de evidencia protocolo de recomendación 1

1. Tablas de evidencia de estudios de cohorte y estudios clínicos aleatorizados incluidos para el protocolo 1

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Alvir 1993 (1) Cohorte retrospectiva. Estados Unidos	Agranulocitosis	n= 11.555 esquizofrenia 11.382 con datos demográficos (62% hombres y 38% mujeres) Esquizofrenia 95%, psicosis afectiva 2,2%y psicosis orgánica 1,0% Dosis máxima 452 mg/día DE 192 Seguimiento por 1 año	Incidencia de Agranulocitosis: 73/11.555 61 pacientes con agranulocitosis en primeros 3 meses de tratamiento (23 en primeros 2 meses, 70 en 6, un paciente en 1 año) Incidencia acumulada 0,8% (0,61;0,99) a un año y 0,91% (0,62;1,2) a 1,5 años Riesgo de agranulocitosis aumenta con la edad y en sexo femenino Dosis de clozapina sin efecto sobre el riesgo de agranulocitosis
Bralet 2000 (2) / Loas 2008 (3) en Weinmann 2009 (4) Cohorte prospectiva Francia	Mortalidad Nota: no se considera para la guía por resultados no utilizables	n= 150 sujetos con esquizofrenia, edad promedio en el momento de inclusión 38.9 años Seguimiento 8, 10 y 14 años	Tasa de mortalidad estandarizada comparada con la población general 4,83. Asociación estadísticamente significativa con dosis del medicamento con el incremento de la mortalidad por suicidio

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Breese 2010 (5) Estudio transversal en de una cohorte retrospectiva. Canadá	Infarto agudo de miocardio Diabetes Mellitus Dislipidemia Nota: evaluaron hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular agrupada pero estos desenlaces no fueron considerados críticos para esta pregunta	n= 28.755 esquizofrenia n= 2.281.636 controles poblacionales Personas mayores de 20 años Grupo de esquizofrenia: Edad promedio 47,6 años, 59% recibían subsidios. Grupo control: Edad promedio 45,3 años, 20,5%recibían subsidio Periodo de recolección de datos: 11 años	a) Asociación de diabetes con esquizofrenia (estratificado por edad y sexo) y ajustado por estatus socioeconómico y visitas al médico general e interacciones de las variables [no presentadas en la publicación]) OR ajustado (IC 95%) Grupo etario / HOMBRES / MUJERES 20-29 años / 1,18 (0,79; 1,76) / 2,49 (1,78;3,49) 30-39 años / 1,57 (1,30;1,91) / 1,72 (1,44; 2,04) 40-49 años / 1,19 (1,05;1,36) / 1,58 (1,40; 1,78) 50-59 años / 1,03 (0,91; 1,16) / 1,34 (1,20; 1,50) 60-69 años / 1,08 (0,93; 1,25) / 1,21 (1,06; 1,38) 70 y más / 1,06 (0,92; 1,21) / 1,20 (1,08;1,33) b) Asociación de esquizofrenia con síndrome coronario agudo (no ajustado) - OR: 1,09 (1,01; 1,18) Prevalencia en grupo expuesto: 2,2%, prevalencia en controles 2,0%. c) Asociación de esquizofrenia con dislipidemia (no ajustado) - OR: 1,12 (1,09; 1,16)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Crump 2013 (6) Cohorte. Suecia	Mortalidad General y específica Morbilidad por: infarto agudo de miocardio (o enfermedad isquémica) Diabetes mellitus, Dislipidemia	n= 8.277 con esquizofrenia n= 6.097.834 controles Personas mayores de 25 años. Proporción de hombres: - Con esquizofrenia: 57,8% - Control: 48,7%	<u>Razón de riesgo (HR) de mortalidad ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.</u> - Todas las causas en mujeres: 2,66 (2,44;2,90) - Todas las causas en hombres: 2,21 (2,04; 2,39) - Causas naturales en mujeres 2,59 (2,37; 2,84) - Causas naturales en hombres 2,32 (2,03; 2,65) - Cardiovascular en mujeres: 2,91 (2,53;3,34) - Cardiovascular en hombres: 2,32 (2,03; 2,65) - Diabetes mellitus en mujeres: 4,08 (2,65; 6,25) - Diabetes mellitus en hombres: 2,11 (1,34; 3,33) <u>Razón de riesgo (HR) de diagnóstico posterior, ajustado por edad, variables sociodemográficas y abuso de sustancias.</u> - Enfermedad isquémica cardiaca en mujeres: 1,04 (0,90;1,20) - Enfermedad isquémica cardiaca en hombres: 0,98 (0,87; 1,10) - Diabetes mellitus en mujeres: 2,15 (1,96; 2,36) - Diabetes mellitus en hombres: 1,68 (1,54;1,83) - Dislipidemia en mujeres: 0,79 (0,62; 1,01) - Dislipidemia en hombres: 0,79 (0,65; 0,95) <u>Análisis de personas diagnosticadas 30 días antes o más de la muerte</u> - Enfermedad isquémica cardiaca: HR = 1,36 (1,05; 1.77) <u>Nota:</u> No se consideró la evaluación de mortalidad asociada a antipsicóticos ya que no es claro el reporte y no se específica el tiempo de seguimiento de los sujetos incluido

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Curkendall 2004 (7) Cohorte retrospectiva. Canadá	Mortalidad Infarto agudo de miocardio Diabetes mellitus Alteraciones en la conducción cardiaca	n= 3.022 con esquizofrenia n= 12.088 controles (4 por cada caso, apareado por sexo y edad) Personas mayores de 18 años. Edad promedio - Con esquizofrenia: 49,6 años - Control: 49,6 años Proporción de hombres: - Con esquizofrenia: 49,5% - Control: 49,5% Seguimiento por 5 años	<u>Prevalencia por 1.000 personas y OR ajustado por edad, sexo y comorbilidades</u> - Infarto agudo de miocardio en esquizofrenia: 12,2. OR 1,3 (0,9; 1,9) - Infarto agudo de miocardio en controles: 9,5 - Arritmias cardiacas en esquizofrenia 51,3 OR 1,5 (1,2;1,8) - Arritmias cardiacas en controles 36,6 - Diabetes mellitus en esquizofrenia: 91,7. OR 2,1 (1,8; 2,4) - Diabetes mellitus en controles: 50,5 <u>Incidencia /1.000 personas año y RR ajustado por edad, sexo y comorbilidades</u> - Infarto agudo de miocardio en esquizofrenia: 4,3. RR 0,9 (0,6;1,4) - Infarto agudo de miocardio en controles: 5 - Arritmias cardiacas en esquizofrenia 16,5 RR 1,2 (1;1,4) - Arritmias cardiacas en controles 14,2 - Arritmias ventriculares en esquizofrenia 1,7 RR 2 (1,1;3,8) - Arritmias cardiacas en controles 0,8. - Densidad de incidencia DI y Razón de densidad de incidencia RDI ajustado por hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedad pulmonar o cardiovascular - Mortalidad por todas las causas en esquizofrenia DI 30,4 - Mortalidad por todas las causas en controles DI 11,3 - Mortalidad por todas las causas RDI 2,8 (2,3;3,4) - Mortalidad cardiovascular en esquizofrenia DI 10,8 - Mortalidad cardiovascular en controles DI 5,3 - Mortalidad cardiovascular RDI 2,2 (1,7;2,8)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Enger 2004 (8) También en Weinmann 2009 (4) Cohorte retrospectiva. Estados Unidos	Mortalidad Infarto agudo de miocardio Diabetes *mellitus* Alteraciones en la conducción cardiaca	n= 1.920 con esquizofrenia que habían en tratamiento con antipsicóticos reclamados en los 90 días previos al reclutamiento. n= 9.600 controles (5 por cada caso, apareado por sexo, edad, fecha y tipo de plan médico) Edad promedio en años y desviación estándar - Con esquizofrenia: 38,2 (±14) - Control: 40,4 (±14) Proporción de hombres: - Con esquizofrenia: 43,1% - Control: 41,4% Periodo de recolección de datos: 4 años.	<u>Razón de densidad de incidencia ajustado por: sexo, edad, uso medicación antipsicótica, para diabetes, antihipertensivos, año y porcentaje de medicación antipsicótica reclamada</u>. - Mortalidad por todas las causas: 4,41 (2,96; 7,91) - Mortalidad diferente a suicidio: 2,18 (1,14; 4,8) - Mortalidad cardiovascular: 1,3 (0,25; 6,65) - Infarto agudo de miocardio: 4,81 (2,44;9,46) - Arritmias cardíacas 1,8 (0,84;3,84) - Diabetes mellitus: 1,75 (1,8; 2,21) <u>Mortalidad por cualquier causa ajustada por</u> - Uso de antipsicótico RDI: 4,41 (2,96; 7,91) - Uso de antipsicótico típico RDI: 4,59 (1,67; 12,58) - Uso de antipsicótico atípico RDI: 4,35 (0,97; 19,62) - Uso de ambos antipsicóticos RDI: 3,74 (1,04; 13,54) <u>Mortalidad cardiovascular ajustado por :</u> - Uso de cualquier antipsicótico RDI: 1,30 (0,25; 6,65)
Haukka et al. (2008) (9) en Weinmann 2009 (4) Cohorte retrospectiva Finlandia	Mortalidad por cualquier causa	n= 1.611 sujetos con esquizofrenia y antecedente de intento de suicidio Edad promedio al ingreso 37.8 años. Seguimiento 4,3 años	La mortalidad general de los sujetos que nunca usaron antipsicóticos comparada con los que usaron antipsicóticos en el pasado pero los pararon fue: HR: 1,65; IC 96% (0,95; 1,85) y con los usuarios actuales de antipsicóticos (HR: 0,72; IC 95% (0,42; 1,23).

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Henderson 2005 (10) en Weinmann 2009 (4) Cohorte retrospectiva. Estados Unidos	Mortalidad cardiovascular Diabetes Mellitus	n= 96 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en manejo con clozapina Promedio de edad al inicio de clozapina 36,5 años Seguimiento por 10 años No hubo grupo control	La mortalidad cardiovascular a 10 años fue del 9% <u>Factores asociados al incremento de la mortalidad cardiovascular</u> OR (IC95%) Modelo proporcional de Cox *vs.* Afroamericanos *vs.* blancos 7,2 (0,7; 69,9) Hispanoamericanos *vs.* blancos 11,3 (1,1; 118,1) IMC ≥ 27kg/m^2 1,2 (1,06; 1,40) Edad 1,0 (0,87; 1,24) Nivel de colesterol total 1,0 (0,97; 1,01) Nivel de triglicéridos séricos 1,0 (0,99; 1,004) Presión sistólica 1,02 (0,96; 1,09) Presión diastólica 1,1 (0,99; 1,20) Fumar 1,4 (0,23; 8,49) Dosis de Clozapina 1,0 (0,99; 1,00) Tratamiento con valproato 0,99 (0,99; 1,00 Diabetes mellitus 2,95 (0,42; 20,83) Incidencia de diabetes en 10 años: 34% <u>Factores asociados al desarrollo de diabetes</u> *mellitus* OR (IC95%) Modelo proporcional de Cox Afroamericanos *vs.* blancos 11,5 (3,59; 36,88) Hispanoamericanos *vs.* blancos 4,3 (1,19; 15,55) IMC ≥ 27kg/m^2 1,11 (1,04; 1,17) Edad 1,02 (0,91; 1,07) Nivel de colesterol total 1,006 (1,00; 1,01) Nivel de triglicéridos séricos 1,002 (1,00; 1,03) Presión sistólica 1,00 (0,99; 1,04)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Hennessy 2002 (11) en Weinmann 2009(4) Cohorte retrospectiva con Estados Unidos	Muerte súbita Muerte cardiovascular específica Nota: Resultado de tioridazina no relevante para la guía.	n= 47.820 sujetos con esquizofrenia con más de una prescripción oral por 30 días de tioridazina, haloperidol, risperidona o por 7 días de clozapina Dos grupos control: pacientes con tratamiento para glaucoma y para psoriasis 3 años de seguimiento	<u>Razón de densidad de incidencia RDI (IC95%) de mortalidad ajustada por enfermedades crónicas y medicamentos</u>[25] Glaucoma / Psoriasis / Haloperidol Clozapina: 3,4 (2,1; 5,5 / 2,6 (1,5, 4,5) / 0,8 (0,5; 1,2) Haloperidol: 4,5 (3,6; 5,7) / 3,2 (2,2; 4,8) / - Risperidona: 5,8 (4,3; 8,0) / 4,1 (2,7–6;4) / 1,4 (1,1; 1,9) <u>Razón de densidad de incidencia RDI (IC95%) de paro cardiorrespiratorio y arritmia ventricular ajustada por enfermedades crónicas y medicamentos</u>[25] Glaucoma / Psoriasis / Haloperidol Clozapina: 1,7 (1,0; 2,9) / 1,9 (1,0; 3,7) / 0,7 (0,4; 1,2) Haloperidol: 2,2 (1,7; 3,0) / 2,4 (1,5; 3,9 / - Risperidona: 3,1 (2,2; 4,5) / 3,2 (1,9; 5,4) / 1,5 (1,1; 2,1
Jakobsen 2007 (12) Cohorte retrospectiva. Dinamarca	Infarto agudo de miocardio	n= 15.710 con esquizofrenia n= 59.049 con depresión Pacientes mayores de 15 años Seguimiento por 24 años	- Incidencia de IAM en pacientes con esquizofrenia: 173/15710 (1,1%). Incidencia de IAM en controles: 1895/59049 (3,21%) - Razón de densidad de incidencia de infarto agudo de miocardio ajustado por edad y sexo. RDI: 0,77 (0,65;0,91) p=0,0021

[25] Ajustado por demencia senil, insuficiencia cardíaca , enfermedades isquémicas del corazón , trastornos de la conducción , otras enfermedades del corazón, cáncer , infección por VIH , asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática, obesidad , abuso de alcohol, uso en el pasado de: fármacos hipolipemiantes, corticosteroides sistémicos, antiinflamatorios inhalados, broncodilatadores adrenérgicos, xantinas, reemplazo de nicotina, fármacos antiarrítmicos, antirretrovirales, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antihipertensivos de acción central, agentes antianginosos, bloqueadores β sistémicos, antagonistas del calcio, diuréticos tiazídicos, agentes inotrópicos, vasodilatadores, combinaciones de antihipertensivos, agentes antidiabéticos, modificadores de la coagulación; uso actual de: diuréticos del asa, diuréticos ahorradores de potasio, terfenadina / astemizol, cisaprida, antiarrítmicos, antidepresivos, gatifloxacina / sparfloxacina, eritromicina, felbamate, sumatripan, probucol, sotolol y pindolol).

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Joukamaa 2006 (13) en Weinmann 2009 (4) Cohorte prospectiva basada en la población Finlandia	Mortalidad	n= 99 sujetos con esquizofrenia mayores de 30 años AP típicos Controles 7.118 sujetos	Mortalidad de sujetos con esquizofrenia comparado con población general (ajustado por: edad, sexo, nivel de educación, presión sistólica, presión diastólica, colesterol total y HDL, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, diabetes y otra enfermedad somática) - RR: 2,25 (1,61; 3;15) Riesgo de mortalidad ajustado por edad y sexo (IC 95%): -No uso de antipsicótico en la línea de base: RR: 1,29 (0,53; 3,11), -Un antipsicótico: RR: 2,97 (1,64; 5,38), -Dos antipsicóticos: RR: 3,21 (1,93; 5,35), -Tres o más AP: RR: 6,83 (3,40; 13,71). Riesgo de mortalidad por el incremento de un antipsicóticos (ajustado por: edad, sexo, nivel de educación, presión sistólica, presión diastólica, colesterol total y HDL, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, diabetes y otra enfermedad somática) -RR: 2;50 (1,46; 4;30)
Kusumi 2011(14) Cohorte prospectiva. Japón	Diabetes mellitus	n= 374 (algunos con terapia combinada) Risperidona 172 Olanzapina: 125 Quetiapina: 75 Aripiprazol: 47 Clozapina: 2 Otros: 50 Edad promedio 49,1 años. DE (±16) Tiempo de enfermedad 22,3 años. Desviación estándar (±15) No diabéticos n= 330 Prediabéticos n= 33 Probablemente diabéticos n=11 Seguimiento por 1 año	a) Cambio de diagnósticos de inicio a último control No diabetes a prediabetes: 46/330 (13,9%) No diabetes a diabetes: 5/330 (1,5%) Prediabetes a Diabetes: 14/33 (42,4%) Diabetes a Diabetes: 11/11 (100%) b) OR asociados a la progresión a diabetes - Ser mujer OR 1,44 (0,83;2,49) - Antecedente familiar de diabetes OR 2,43 (1,16;5,10) - IMC ≥ 25kg/m2 OR 1,35 (0,78;2,34) - Colesterol total ≥ 220 mg/dl. OR 2,12 (1,14;3,94) - Colesterol HDL < 40 mg/dl. OR 0,53 (0,2;1,4) - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl. OR 1,48 (1,26;4,17)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Lambert 2006 (15) Cohorte retrospectiva. Veteranos. Estados Unidos **Cohorte de uso prevalente de AP**	Diabetes *mellitus*	n= 55.808 con esquizofrenia y con tratamiento antipsicótico en las últimas 12 semanas. Risperidona: 19.780 sujetos Olanzapina: 19.369 sujetos Quetiapina: 1.578 sujetos Clozapina: 1.293 sujetos Haloperidol: 13.518 sujetos Edad promedio en años DE desde 47 hasta 53 años según el grupo. Proporción de hombres del 90 al 95% Seguimiento por 1 año	Densidad de incidencia /100 personas años de exposición (DI) y Razón de riesgo (HR) de desarrollo de diabetes, ajustado por sexo, edad, raza, estado civil y toma de medicamentos potencialmente inductores de diabetes - Olanzapina: DI: 4,1. HR 1,39 (1,26; 1,54) - Risperidona: DI: 3,9. HR 1,26 (1,14; 1,40) - Quetiapina: DI: 4,3. HR 1,19 (0,89; 1,59) - Clozapina: DI: 4,9. HR 2,15 (1,74; 2,66) - Haloperidol: DI: 3.
Lambert 2006 (15) Cohorte retrospectiva. Estados Unidos **Cohorte de uso nuevo de AP**	Diabetes *mellitus*	n= 15.767 con esquizofrenia y sin tratamiento antipsicótico en las últimas 12 semanas. Risperidona: 5.981 sujetos Olanzapina: 5.901 sujetos Quetiapina: 877 sujetos Haloperidol: 3.008 sujetos Edad promedio en años desde 50 hasta 52 años según el grupo Proporción de hombres desde el 91 hasta el 95% Seguimiento por 1 año	Densidad de incidencia /100 personas años de exposición (DI) y Razón de riesgo (HR) de desarrollo de diabetes, comparado con el uso de haloperidol, ajustado por sexo, edad, raza, estado civil y toma de medicamentos potencialmente inductores de diabetes - Olanzapina: DI: 3,3. HR 1,64 (1,22; 2,19) - Risperidona: DI: 3,2. HR 1,60 (1,19; 2,14) - Quetiapina: DI: 3,6. HR 1,67 (1,01; 2,76) - Haloperidol: DI: 2,0
Lin 2009 (16) Cohorte retrospectiva. Taiwán	Infarto agudo de miocardio	n= 7.353 con esquizofrenia n=22.059 controles (3 por cada caso y pareados por edad y sexo) Personas mayores de 18 años Proporción de hombres: - Esquizofrenia: 56,1% - Controles: 56,1% Seguimiento por 6 años	a) Razón de riesgo (HR) de presentar infarto agudo de miocardio en los pacientes con esquizofrenia ajustado por sexo, edad, variables sociodemográficas y comorbilidades médicas. - HR 1,83 (1,62;2,05) p <0,001 - En mujeres HR 1,98 (1,63;2,42) p <0,001 - En hombres HR 1,74 (1,49;2,03) p <0,001 Incidencia de IAM en esquizofrenia: 30/7.353 (0,41%) Incidencia de IAM en controles: 100/22.059 (0,45%)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Montout 2002 (17) en Weinmann 2009 (4) Cohorte. Francia	Mortalidad	n=3.474 Pacientes adultos con esquizofrenia. Edad promedio: 39 años Proporción de hombres: 64% Seguimiento por 4 años	OR ajustado por edad, sexo, intentos previos de suicidio, número de neurolépticos, comorbilidades y tiempo de enfermedad a) Mortalidad por todas las causas, -Fenotiazinas: 1,00 (0,67;1,47) p=0,99 -Butirofenonas: 0,77 (0,55;1,1) p=0,12 -Benzamidas: 0,76 (0,45;1,23) p=0,29 -Otros: 1,25 (0,81;1,9) p=0,31 b) Mortalidad por suicidio -Fenotiazinas: 1,17 (0,66;2,08) p=0,59 -Butirofenonas: 0,69 (0,43;1,13) p=0,15 -Benzamidas: 0,81 (0,40;1,64) p=0,56 -Otros: 0,68 (0,32;1,43) p=0,31 c) Mortalidad por otras causas (no suicidio, ni cardiovasculares) -Fenotiazinas: 0,71 (0,39;1,28) p=0,26 -Butirofenonas: 0,77 (0,46;1,28) p=0,31 -Benzamidas: 0,77 (0,33;1,80) p=0,55 -Otros: 2,06 (1,15;3,70) p=0,02
Morgan 2003 (18) en Weinmann 2009(4) Cohorte prospectiva basada en la población Irlanda	Mortalidad	n= 72 sujetos con esquizofrenia. Edad promedio 56.8 años al inicio del seguimiento. AP típicos Seguimiento por 7.5 años	-De muerte comparado con la población general RR: 2,06 (1,40; 2,80) -Uso actual de ansiolíticos/hipnóticos RR: 4,26 (1,18; 15,39) -Dosis antipsicótica actual RR: 1,00 (95% CI 0,99; 1,01) -Número de AP concurrentes RR 0,92 (95% CI 0,41; 2,06) -Anticolinérgico actual RR: 1,91 (0,68; 5,36)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Nielsen 2010 (19) Cohorte Dinamarca	Desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con esquizofrenia que usaron por primera vez antipsicóticos	Incluyeron 7.139 sujetos con edad promedio de la primera prescripción a los 29.7 años, 60% hombres sin diabetes. Tiempo de observación de 47.297 pacientes-año, promedio de observación de 6.6 años (DE 2.4)	• 307 pacientes desarrollaron diabetes • Tasa de incidencia anual del 0,65% pacientes/año. • Edad promedio de inicio fue de 41,7 años (40,4-43,1) • Tiempo mediano de inicio después de la primera prescripción 3,9 años (percentil 25 2,3 años y percentil 75 6,0 años) a) Efecto de las variables presentes durante el primer año de antipsicóticos (efecto del tratamiento inicial en el tiempo al inicio de la diabetes) • Tratamiento inicial con Olanzapina HR: 1,41 IC95% (1,09; 1,83) • Edad de la primera prescripción del AP HR: 1,02 IC95% (1,02; 1,03) (A mayor edad mayor riesgo- variable continua) • FGA mediana potencia HR: 1,60 IC95% (1,07; 2,39) • Recibir medicación antihipertensiva HR: 1,87 (1,13; 3,09) • Recibir mediación hipolipemiante HR: 4,67 IC95% (2,19; 10,00) • Los que descontinuaron la olanzapina no tuvieron un incremento del riesgo comparado con pacientes que no recibieron olanzapina en ningún momento en el periodo de estudio. b) Variables asociadas con la incidencia de diabetes dentro de los tres meses de su desarrollo • Aripiprazol: OR ajustado: 0,53 IC 95% (0,34; 0,82) • No recibir antipsicóticos: OR ajustado: 0,60 IC 95% (0,43; 0,84) • Edad de primera prescripción de AP OR ajustado 1,01 IC 95% (1,01; 1,02) (variable continua) • Olanzapina OR ajustado 1,57 IC 95% (1,17; 2,11) • FGA baja potencia OR ajustado 1,45 IC 95% (1,08; 1,96) • Clozapina OR ajustado 2,31 IC95% (1,55; 3,44) c) Ningún tratamiento se asoció con el incremento de la diabetes durante el periodo entero de seguimiento.

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Osborn 2007(20) en Weinmann 2009(4) Cohorte retrospectiva Reino Unido	Mortalidad Nota: no se considera la evidencia por la guía por población mixta	n= 46.136 con enfermedad mental grave (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno delirante y otras psicosis). Mayores de 18 años, edad promedio: grupo de enfermedad mental 46,4 años, grupo control 38,0. Seguimiento 4,7 años	Muerte debido a enfermedad coronaria en sujetos con enfermedad mental grave frente controles (modelo ajustado por: sexo, edad, periodo y deprivación social) - Que tienen entre 18 y 49 años de edad y reciben alta altas dosis de AP: HR: 4,11 (IC 95% 2,13; 7,96) - Que tienen entre 50 y 75 años y reciben alta altas dosis de AP: HR: 2,49 (IC 95% 2,03; 3,05) - Para todos los grupos de edad el uso y no uso de antipsicóticos se asoció a una mayor mortalidad comparado con los controles para muerte de origen cardiovascular y por ACV en sujetos mayores de 75 años.
Petit 1996 (21) ECA. Francia	Alteraciones en el funcionamiento hepático	n= 126 con esquizofrenia Zotepina: 63 Haloperidol: 63 Pacientes con exacerbación de esquizofrenia. Entre 18 y 63 años	Seguimiento por 8 semanas Alteraciones en el funcionamiento hepático - Zotepina 5/63 - Haloperidol 1/63 RR: 5,00 [0,60; 41,59]

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Poluzzi 2012(22) Análisis de reportes de farmacovigilancia	Indicadores de riesgo de arritmia tipo *"Torsades de pointes"* aumentado para los antipsicóticos Análisis de desproporcionalidad (ROR) [26]de cada AP en comparación con otros medicamentos para *torsades de pointes* y anormalidades en QT	5802 reportes de los eventos adversos de interés en pacientes que tomaban antipsicóticos. No tiene seguimiento. Los antipsicóticos estuvieron relacionados con el 9% de los casos de *Torsade de Pointes* y el 22% de las anormalidades de QT sintomáticas. Para *Torsade de Pointes* los antipsicóticos más frecuentemente reportados fueron: haloperidol (40 casos), ziprasidona (29 casos), quetiapina (25 casos), risperidona (21 casos), olanzapina (8 casos), droperidol (6 casos), y amisulprida (4 casos).	Análisis de desproporcionalidad (ROR ajustado*- IC 95%) de cada AP[27] en comparación con otros medicamentos para *torsades de pointes* y anormalidades en QT. Estratificado por uso de drogas con potencial torsadogénico (porque este era un modificador del efecto) *Ajustado por: edad, género, uso de antiarrítmicos, uso de drogas con indicaciones cardiovasculares como sucedáneo de enfermedad cardiaca: CON uso concomitante de drogas con potencial torsadogénico / SIN uso concomitante de drogas con potencial torsadogénico: Ziprazidona: 4,42 (3,44; 5,66) / 4,20 (3,30; 5,35) Amisulpiride: 3,46 (2,03; 5,87) / 7,65 (3,82; 15,32) Haloperidol: 3,25 (2,57; 4,10) / 1,69 (1,24; 2,30) Levomepromazina: 1,24 (0,51; 3,00) / NA Risperidona: 1,14 (0,89; 1,45) / 1,09 (0,85; 1,40) Clozapina: 1,08 (0,85; 1,38) / 1,37 (1,09; 1,72) Clorpromazina: 0,93 (0,42; 2,09 / 2,64 (1,30; 5,39) Olanzapina: 0,77 (0,61; 0,99) / 1,49 (1,18; 1,88) Aripiprazol: 0,59 (0,40; 0,87) / 0,26 (0,16; 0,42) Paliperidona: 0,51 (0,21; 1,23) / 0,47 (0,21; 1,06) Quetiapina: 0,43 (0,35; 0,54) / 0,82 (0,65; 1,03)
Pons 2012 (23) Cohorte prospectiva. España	Agranulocitosis	n= 231 en tratamiento con clozapina Pacientes entre 18 y 78 años Diagnóstico de esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar con psicosis	Seguimiento por 18 semanas - Casos de agranulocitosis: 0/231

[26] Se empleó Odds Ratio de Reporte (ROR), en el cual se compararon los eventos adversos relacionados con "*torsade de pointes*" (*torsade de pointes*, aumento del intervalo QT, síncopes y muerte súbita) generados por cada antipsicótico, con los que se presentaron con otros medicamentos y con otros antipsicóticos.

[27] Solo se presentan los resultados de los AP considerados entre las alternativas de manejo farmacológico en la guía.

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Sacchetti 2005 (24) Cohorte retrospectiva. Italia	Diabetes *mellitus*	n= 3.013 expuestos a antipsicóticos Olanzapina n=266 Risperidona n=567 Quetiapina n=109 Haloperidol n=2.071 n= 6.026 controles no expuestos a antipsicóticos (2 por cada caso) Edad promedio en años y DE - Olanzapina: 52,6 (±20,4) - Risperidona: 58,3 (±23,3) - Quetiapina: 65,0 (±21,3) - Haloperidol: 66,5 (±21.0) Proporción de hombres: - Olanzapina: 49,2% - Risperidona: 43,9% - Quetiapina: 37,6% - Haloperidol: 40,7% Seguimiento por 6 años	a) Densidad de incidencia /1.000 personas año. - Olanzapina: 22,8 - Risperidona: 24,9 - Quetiapina: 52,7 - Haloperidol: 19,6 - Controles: 1,5 b) HR para diabetes ajustado por edad y sexo - Olanzapina: 20,35 (6,86;60,33) p<0,001 - Risperidona: 18,7 (18,18;42,81) p<0,001 - Quetiapina: 33,68 (9,18;123,55) p<0,001 - Haloperidol: 12,40 (6,27;24,52) p<0,001
Strom 2011 (25) ECA abierto Multicéntrico	Mortalidad Nota: evidencia considerada en el protocolo de recomendación n°2	n=9.077 ziprasidona n= 9.077 olanzapina Edad promedio y desviación estándar - Ziprasidona: 41,2 ±13 - Olanzapina 40,9 ±13,1 Proporción de hombres: - Ziprasidona: 54,8% - Olanzapina 55,2% Seguimiento por 1 año	<u>Riesgo relativo(RR) de muerte</u> - Mortalidad (no suicidio): 1,02 (0,76;1,39) - Todas las causas de mortalidad: 1,01 (0,77;1,33) - Mortalidad cardiovascular 0,38 (0,10;1,41) - Mortalidad por suicidio 1,19 (0,61;2,31) - Muerte súbita: 0,67 (0,11;3,99) - Muerte súbita cardiaca: 0,99 (0,65;1,50)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Tiihonen 2009 (26) Cohorte. Finlandia	Mortalidad	n=66.881 Diagnóstico de esquizofrenia según CIE - 8. Proporción de hombres: 46% Edad promedio de inicio del seguimiento: 51 años Seguimiento por 11 años	Razón de riesgo HR compara con perfenazina y ajustado por: sexo, edad, duración de la enfermedad, tratamiento hospitalario previo por intento de suicidio, esquizofrenia, cáncer, enfermedad cardiaca isquémica y tiempo desde el inicio del seguimiento. <u>Mortalidad global</u> -Clozapina: 0,74 (0,60;0,91) -Polifarmacia: 1,08 (0,92;1,26) -Olanzapina: 1,13 (0,93;1,36) -Risperidona: 1,34 (1,12;1,62) -Haloperidol: 1,37 (1,10;1,72) -Quetiapina: 1,41 (1,09;1,82) -Otros 1,45 (1,24;1,69) (antipsicóticos raramente usados) <u>Riesgo de muerte por isquemia cardiaca</u> -Clozapina: 0,78 (0,54;1,12) -Quetiapina: 0,83 (0,52;1,34) -Olanzapina: 0,88 (0,63;1,21) -Haloperidol: 1,24 (0,91;1,69) -Polifarmacia: 0,97 (0,77;1,21) -Risperidona: 1,17 (0,89;1,54) -Otro: 1,21 (0,97;1,51)
Tilhonen 2006(27) en Weinmann 2009(4) Cohorte retrospectiva poblacional Finlandia	Mortalidad	n= 2.230 personas hospitalizadas por primera vez por un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo Seguimiento 3,6 años	a) Riesgo de muerte (modelo ajustado por: edad, sexo, año, duración de la hospitalización índice, duración del seguimiento, número de hospitalizaciones previas y propensión de iniciar un AP específico diferente al haloperidol) -No uso actual de antipsicóticos frente uso actual RR: 12,3 (6,0; 24,1) -Corresponde a un riesgo atribuible poblacional de 83% (68%; 91%) b) Riesgo de suicidio ajustado: RR: 37,4 (5,1; 276)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Waddington 1998 (28) en Weinmann 2009 (4) Cohorte prospectiva Irlanda	Predictores de sobrevida reducida	n= 88 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia. Edad promedio 66.2 años (rango de 25 a 89 años) No específica AP, probablemente típicos presentan equivalencias de dosis en mg de clorpromazina Seguimiento 10 años	-Máximo número de AP suministrados concurrentemente RR: 2,46 (1,10; 5,47) -Ausencia de tratamiento con anticolinérgicos RR: 1,14 (1,00; 1;30) -Tiempo en años desde el retiro final de los AP RR: 3,33 (0,99; 11.11) -
Walker 1997 (29) en Weinmann 2009(4) Cohorte retrospective Estados Unidos	Mortalidad	n= 67.072 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina Edades desde 10 hasta los 94 años Seguimiento 2.5 años	Razones de mortalidad estandarizada SMR (ajustada por edad, sexo y raza) a) Para todas las causas de muerte -Frente a la población general: SMR: 1,73 (1,56; 1,91) -Uso actual frente a uso en el pasado en sujeto entre 10 y 54 años SMR: 0,46 (0,37; 0,59) -Uso reciente frente a uso en el pasado en sujetos entre 10 y 54 años SMR: 1,69 (1,28; 2,25) -Uso actual frente a uso en el pasado en sujeto entre 55 y 94 años SMR: 0,51 (0,41; 0,63) -Uso reciente frente a uso en el pasado en sujetos entre 55 y 94 años SMR: 1,74 (1,38; 2,19 b) Suicidio -Uso actual frente a uso en el pasado en sujeto entre 10 y 54 años SMR: 0,17 (0,10; 0,30) -Uso reciente frente a uso en el pasado en sujetos entre 10 y 54 años SMR: 1,11 (0,62; 1,99)

Referencia/ tipo de estudio/ lugar	Desenlaces evaluados	Número de participantes/ características/ seguimiento	Resultados
Wirshing 1999 (30) Análisis Retrospectivo/ Estados Unidos	Tiempo ajustado a la máxima ganancia de peso Porcentaje de ganancia de peso	92 pacientes hombres con diagnóstico de esquizofrenia que recibieron 5 antipsicóticos diferentes: clozapina, olanzapina, haloperidol, risperidona y sertindol y que participaron en distintos ensayos clínicos en un mismo centro de desarrollo de investigaciones clínicas. Los estudios fueron conducidos en un periodo de 6 años y tuvieron seguimiento durante 6 años para el manejo de control de peso	Peso al inicio: (promedio ± desviación estándar) Kg - Clozapina 83.0 ± 15.1 - Olanzapina 85.5 ± 19.6 - Risperidona 83.5 ± 17.1 - Haloperidol 83.7 ± 16.3 - Sertindole 84.9 ± 13.5 Resultados ajustados por: edad, duración del tratamiento y peso inicial a) Tiempo ajustado a la máxima ganancia de peso (promedio ± error estándar de la media) Semanas - Clozapina 24.9 ± 3.1 - Olanzapina 21.2 ± 4.1 - Risperidona 15.0 ± 2.3 - Haloperidol 18.5 ± 2.1 - Sertindole 8.3 ± 4.9 - Comparaciones: Clozapina >Risperidona P <0.01 b) Máximo porcentaje en ganancia de peso ajustado (promedio ± error estándar de la media) - Clozapina 8.8 ± 1.1 - Olanzapina 8.8 ± 1.3 - Risperidona 6.4 ± 0.8 - Haloperidol 4.4 ± 0.8 - Sertindole 4.1 ± 1.7 - Comparaciones: Clozapina > Sertindole P <0.05 Clozapina > Haloperidol P <0.01 Olanzapina > Sertindole P <0.05 Olanzapina > Haloperidol P <0.01

2. Tablas de evidencia de los metaanálisis de ECAs incluidos para la pregunta 1.

Referencia	Comparación	Número de estudios	Número de participantes (casos/expuestos)	Desenlace[28]	Tamaño del efecto RR (IC95%)
Chung y Chua 2010 (32) Meta-análisis de ECAs	Amisulpiride frente a Risperidona	1	AMI: 1/78 RIS: 3/93	Prolongación del QTc [29]	RR: 0,40 (0,04; 3,74)
	Aripiprazol frente a control[30]	4	ARI: 6/1.073 Control: 16/864	Prolongación del QTc [29]	RR: 0,33 (0,12; 0,93)
	Olanzapina frente a control[31]	3	OLA: 22/361 Control: 20/264	Prolongación del QTc [29]	RR: 0,84 (0,44; 1,58)
	Ziprasidona frente a control[32]	2	ZIP: 10/203 Control: 15/197	Prolongación del QTc [29]	RR: 0,69 (0,30; 1,58)
	Risperidona *vs.* AP de segunda generación	4	RIS:486 AP SG:311	Prolongación del QTc [29]	RR: 1,8 (0,87; 3,71)
Essali 2010 (31) Meta-análisis de ECAs	Clozapina frente a antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina)	12	CLO: 3/629 APT: 4/614	Muerte	0,56 (0,14; 2,27)
	Clozapina frente a antipsicóticos típicos (Haloperidol, Clorpromazina, Flufenazina)	13	CLO: 16/507 APT: 0/524	Anormalidades sanguíneas	7,09 (1,96;25,62)
	Clozapina frente a antipsicóticos típicos (Haloperidol, Clorpromazina, Flufenazina)	2	CLO: 16/230 APT: 12/232	Anormalidades sanguíneas a largo plazo	1,35 (0,66; 2,79)
	Clozapina frente a antipsicóticos típicos (Haloperidol, Clorpromazina, Flufenazina)	3	CLO: 135/236 APT: 107/248	Aumento de peso	1,33 (1,11; 1,59)

[28] (desenlaces no reportados en la evidencia del protocolo de recomendaciones 2 (tratamiento con antipsicóticos de fase aguda)

[29] Corrección de Bazett

[30] Placebo, risperidona, olanzapina, haloperidol

[31] Placebo, haloperidol, risperidona

[32] Clorpromazina y clozapina

2. Tablas de evidencia de los metaanálisis de estudios observacionales para determinar la prevalencia de factores de riesgo metabólicos en pacientes con esquizofrenia.

Referencia	Población	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Prevalencia % (IC95%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	4	7.618	Diabetes	2,1% (0,05%; 4,8%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con primer episodio psicótico	9	8.075	Diabetes	1,3% (0,4%; 2,4%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	12	2.098	Diabetes	12.8% (8,44%; 17,9%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	3	390	Hiperglicemia	6,4% (2,2%; 12,7%)
Mitchell 2013(33)	Pacientes con primer episodio psicótico	7	788	Hiperglicemia	8,7% (5,2%; 12,9%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	26	6.798	Hiperglicemia	27,8% (23,0%; 32,9%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	11	702	Síndrome metabólico	9,8% (5,3%; 15,6%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes en primer episodio psicótico	14	1.106	Síndrome metabólico	9,9% (6,1%; 14,5%)
Mitchell 2013(33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	78	24 .892	Síndrome metabólico	35.3% (32,8%; 37,8%)
Mitchell 2013(33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	10	837	Obesidad (circunferencia abdominal)	26,6% (15,9%; 38,9%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con primer episodio psicótico	17	2.127	Obesidad (circunferencia abdominal)	22,0% (15,6%; 29,1%)

Referencia	Población	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Prevalencia % (IC95%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	58	17 .474	Obesidad (circunferencia abdominal)	52,7% (48,9%; 56,5%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	9	730	HDL bajo	20,4% (9,8%; 33,7%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con primer episodio psicótico	16	1.950	HDL bajo	21,9% (15,6%; 28,9%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	68	18.837	HDL bajo	44,7% (41,2%; 48,2%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia no medicados	9	730	Hipertrigliceridemia	16,9% (7,6%; 29,0%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con primer episodio psicótico	17	1.950	Hipertrigliceridemia	19,6% (13,1%; 27,0%)
Mitchell 2013 (33)	Pacientes con esquizofrenia medicados excluyendo el primer episodio	69	19.388	Hipertrigliceridemia	41,1% (36,5%; 45,7%)

3. Tablas de evidencia de estudios de evaluación de pruebas diagnósticas

Referencia	Número características de los participantes	Resultados (incluir duración del seguimiento)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	LR+
Koponen 2010 (34)[33]	n=31 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia por criterios DSM-III-R, nacidos en 1966 y seguidos por 31 años	**a) IDF: Aumento de obesidad central más:**				
		- Disminución de colesterol HDL o tratamiento específico para esta anormalidad	44,4%	95,5%	80,0	9,78
		- Aumento de glucosa en plasma o diagnóstico previo de DM2	44,4%	90,0%	66,7	4,44
		- Aumento de niveles de triglicéridos o tratamiento para esto.	77,8%	77,3%	58,3	3,42
		- Aumento de presión arterial o tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada.	66,7%	54,5%	37,5	1,47
		- Elevación de la glucosa y/o HDL bajo	77,8%	86,4%	70,0	5,70
		- Elevación de triglicéridos y/o HDL bajo.	88,9%	72,7	57,1	3,26
		- Elevación de triglicéridos y/o glucosa.	100,0%	68,2%	56,3	3,14
		- Hipertensión y/o HDL bajo.	88,9%	54,5%	44,4	1,96
		- Elevación de triglicéridos y/o hipertensión	100,0%	40,9%	40,9	1,69
		- Hipertensión y/o elevación de la glucosa.	77,8%	45,5%	36,8	1,43
		a) NCEP				
		- Aumento de obesidad central.	88,9%	77,3%	61,5	3,91
		- Disminución de colesterol HDL o tratamiento específico para esta anormalidad.	44,4%	95,5%	80,0	9,78

[33] Evaluación de los criterios diagnósticos según la IDF (International Diabetes Federation) y la NCEP (National Cholesterol Education Program) para cada uno de los criterios individuales de síndrome metabólico

Referencia	Número características de los participantes	Resultados (incluir duración del seguimiento)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	LR+
		- Aumento de glucosa en plasma o diagnóstico previo de DM2.	44,4%	90,0%	66,7	4,44
		- Aumento de niveles de triglicéridos o tratamiento para esta anormalidad.	77,8 %	77,3%	58,3	3,42
		- Aumento de presión arterial o tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada.	66,7 %	59,1%	40,0	1,63
		- Elevación de la glucosa y/o HDL bajo.	77,8 %	85,0%	70,0	5,19
		- Elevación de triglicéridos y/o HDL bajo.	88,9%	72,7%	57,1	3,26
		- Elevación de triglicéridos y/o glucosa.	100,0%	65,0%	56,3	2,86
		- Hipertensión y/o HDL bajo	88,9%	54,5%	44,4	1,96
		- Elevación de triglicéridos y/o hipertensión.	100,0%	45,5%	42,9	1,83
		- Hipertensión y/o elevación de la glucosa.	77,8%	45,0%	38,9	1,41

Abreviaturas: VVP: Valor predictivo positivo, LR+: del inglés Likelihood ratio – razones de probabilidad positivas, DM2: diabetes mellitus *tipo 2*

Referencias

1. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993 Jul 15;329(3):162–7.
2. Bralet MC, Yon V, Loas G, Noisette C. [Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients]. Encephale. 2000 Dec;26(6):32–41.
3. Loas G, Azi A, Noisette C, Yon V. [Mortality among chronic schizophrenic patients: a prospective 14-year follow-up study of 150 schizophrenic patients]. Encephale. 2008 Jan;34(1):54–60.
4. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. Schizophr Res. 2009 Aug;113(1):1–11.
5. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. Schizophr Res. 2010 Mar;117(1):75–82.
6. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry. 2013 Mar 1;170(3):324–33.
7. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. J Clin Psychiatry. 2004 May;65(5):715–20.
8. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2004 Jan;192(1):19–27.
9. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Jul;17(7):686–96.
10. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes *mellitus*, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. J Clin Psychiatry. 2005 Sep;66(9):1116–21.
11. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. BMJ. 2002 Nov 9;325(7372):1070.
12. Jakobsen AH, Foldager L, Parker G, Munk-Jørgensen P. Quantifying links between acute myocardial infarction and depression, anxiety and schizophrenia using case register databases. J Affect Disord. 2008 Jul;109(1-2):177–81.
13. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2006 Feb;188:122–7.
14. Kusumi I, Ito K, Uemura K, Honda M, Hayashishita T, Miyamoto K, et al. Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation

antipsychotics: a 1-year follow-up study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1922–6.

15. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. Am J Epidemiol. 2006 Oct 1;164(7):672–81.
16. Lin H-C, Chen Y-H, Lee H-C, Lin H-C. Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. Aust N Z J Psychiatry. 2010 Mar;44(3):273–9.
17. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. Schizophr Res. 2002 Oct 1;57(2-3):147–56.
18. Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. Psychiatry Res. 2003 Feb 15;117(2):127–35.
19. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2010 Aug;35(9):1997–2004.
20. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Rsearch Database. Arch Gen Psychiatry. 2007 Feb;64(2):242–9.
21. Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelly F. A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. Psychopharmacol Bull. 1996;32(1):81–7.
22. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, et al. Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database. Drug Saf. 2013 Apr 4;36(6):467–79.
23. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. [Clozapine and agranulocitosis in Spain: do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up]. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2012 Mar;5(1):37–42.
24. Sacchetti E, Turrina C, Parrinello G, Brignoli O, Stefanini G, Mazzaglia G. Incidence of diabetes in a general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. Int Clin Psychopharmacol. 2005 Jan;20(1):33–7.
25. Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with

schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry. 2011 Feb;168(2):193–201.

26. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620–7.
27. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. BMJ. 2006 Jul 29;333(7561):224.
28. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1998 Oct;173:325–9.
29. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. Epidemiol Camb Mass. 1997 Nov;8(6):671–7.
30. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry. 1999 Jun;60(6):358–63.
31. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev Online. 2009;(1):CD000059.
32. Chung AKK, Chua S. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2011 May;25(5):646–66.
33. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):295–305.
34. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2010 Mar;11(2 Pt 2):262–7.

Anexo 2.2

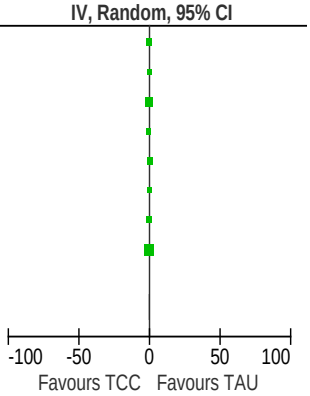
Forest Plot protocolo 7

Terapia cognitivo conductual vs. tratamiento usual

Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje al final del tratamiento.

	T cognitivo-conductual			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	57.78	13.5	54	61.44	15.83	45	13.2%	-0.25 [-0.65, 0.15]
England 2007	96.2	17.7	22	90.6	17.5	19	6.7%	0.31 [-0.31, 0.93]
Garety 2008	57.63	15.21	90	59.66	17.27	90	19.1%	-0.12 [-0.42, 0.17]
Kuipers 1997	19.87	8.46	23	22.67	7.43	24	7.6%	-0.35 [-0.92, 0.23]
Lincoln 2012	28.6	6.9	40	26.6	6.4	40	11.4%	0.30 [-0.14, 0.74]
Rathod 2013	16.23	10.77	14	18.6	14.84	16	5.2%	-0.18 [-0.89, 0.54]
Statup 2004	30.2	10	34	36.9	12.1	32	9.6%	-0.60 [-1.09, -0.10]
Turkington 2002	19.62	13.34	257	22.61	13.21	165	27.1%	-0.22 [-0.42, -0.03]
Total (95% CI)			**534**			**431**	**100.0%**	**-0.16 [-0.33, 0.02]**

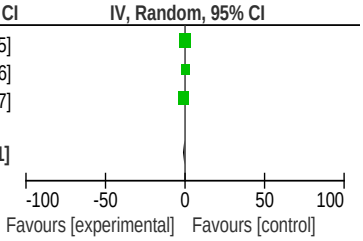
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 10.45, df = 7 (P = 0.16); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 1.74 (P = 0.08)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje a mediano plazo (menos de un año).

	T cognitivo-conductual			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	54.87	13.07	52	56.96	14.08	45	40.1%	-0.15 [-0.55, 0.25]
Rathod 2013	19.57	12.54	14	17.56	14.57	16	25.5%	0.14 [-0.58, 0.86]
Statup 2004	28.2	9	33	36.1	11	30	34.4%	-0.78 [-1.29, -0.27]
Total (95% CI)			**99**			**91**	**100.0%**	**-0.29 [-0.79, 0.21]**

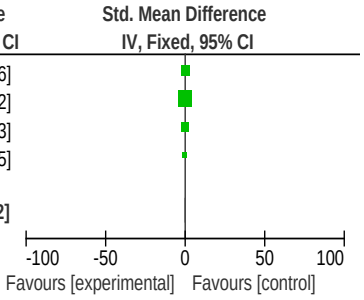
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 5.33, df = 2 (P = 0.07); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje al final del tratamiento.

	T cognitivo-conductual			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Barrowclough 2006	16.04	5	54	16.2	4.34	45	25.5%	-0.03 [-0.43, 0.36]
Garety 2008	15.39	6.37	90	16.49	6.47	90	46.7%	-0.17 [-0.46, 0.12]
Lincoln 2012	11.8	4	40	13.5	4.2	40	20.4%	-0.41 [-0.85, 0.03]
Rathod 2013	0.46	0.96	14	1.35	1.82	16	7.4%	-0.58 [-1.32, 0.15]
Total (95% CI)			**198**			**191**	**100.0%**	**-0.22 [-0.42, -0.02]**

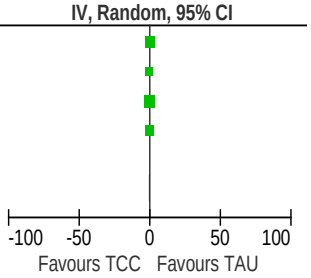
Heterogeneity: Chi² = 2.61, df = 3 (P = 0.46); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje a mediano plazo.

	T cognitivo-conductual			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	16.5	4.88	52	15.3	4.24	46	26.8%	0.26 [-0.14, 0.66]
Garety 2008	13.95	5.69	21	15.09	5.23	23	17.5%	-0.21 [-0.80, 0.39]
Gumley 2003	8.85	2.09	72	9.88	3.61	72	31.1%	-0.35 [-0.68, -0.02]
Rathod 2013	0.69	1.03	40	0.56	0.72	40	24.5%	0.14 [-0.29, 0.58]
Total (95% CI)			**185**			**181**	**100.0%**	**-0.04 [-0.35, 0.27]**

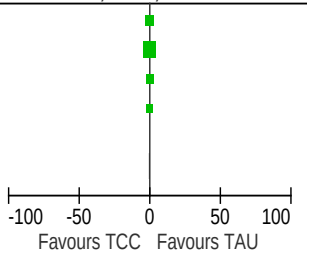
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 6.46, df = 3 (P = 0.09); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje al final del tratamiento.

	T cognitivo-conductual			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Barrowclough 2006	13	4.81	54	13.31	5.22	45	23.2%	-0.06 [-0.46, 0.33]
Garety 2008	12.06	4.92	90	12.63	6.32	90	42.5%	-0.10 [-0.39, 0.19]
Lincoln 2012	14.5	5	40	14	4.5	40	18.9%	0.10 [-0.33, 0.54]
Statup 2004	5.7	4	34	7	4.1	32	15.4%	-0.32 [-0.80, 0.17]
Total (95% CI)			**218**			**207**	**100.0%**	**-0.09 [-0.28, 0.10]**

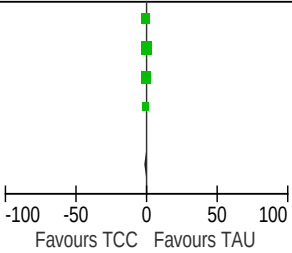
Heterogeneity: Chi² = 1.62, df = 3 (P = 0.66); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia, medidos con PANS o BPRS. Puntaje a mediano plazo.

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	10.71	3.82	52	12.82	5.23	45	22.6%	-0.46 [-0.87, -0.06]
Garety 2008	11.64	4.83	87	11.91	5.21	85	32.0%	-0.05 [-0.35, 0.25]
Gumley 2003	10.55	4.07	72	12.22	5.36	72	28.9%	-0.35 [-0.68, -0.02]
Statup 2004	4.7	3.5	33	7.1	4	30	16.5%	-0.63 [-1.14, -0.13]
Total (95% CI)			**244**			**232**	**100.0%**	**-0.33 [-0.57, -0.09]**

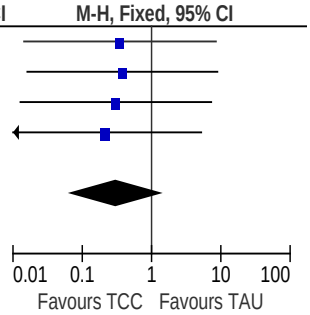
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 4.97, df = 3 (P = 0.17); I² = 40%
Test for overall effect: Z = 2.67 (P = 0.007)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para prevención de suicidio en al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia cognitivo-conduct Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Garety 2008	0	133	1	140	23.4%	0.35 [0.01, 8.53]
Kuipers 1997	0	28	1	32	22.4%	0.38 [0.02, 8.95]
Statup 2004	0	47	1	43	25.0%	0.31 [0.01, 7.31]
Turkington 2002	0	257	1	165	29.2%	0.21 [0.01, 5.23]
Total (95% CI)		**465**		**380**	**100.0%**	**0.31 [0.06, 1.49]**
Total events	0		4			

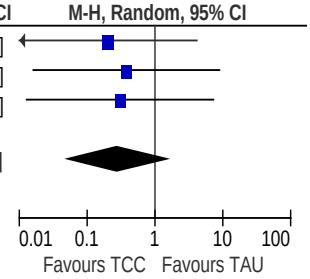
Heterogeneity: Chi² = 0.07, df = 3 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)



Terapia cognitiva conductual *vs.* tratamiento usual para prevención de suicidio a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia cognitivo-conduct Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Klingberg 2010	0	84	2	85	35.5%	0.20 [0.01, 4.15]
Kuipers 1997	0	28	1	32	32.4%	0.38 [0.02, 8.95]
Statup 2004	0	47	1	43	32.1%	0.31 [0.01, 7.31]
Total (95% CI)		**159**		**160**	**100.0%**	**0.28 [0.05, 1.71]**
Total events	0		4			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 2 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)

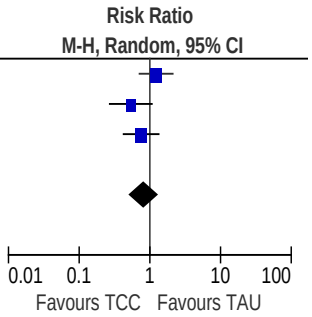


Terapia cognitivo conductual *vs.* tratamiento usual para prevención de recaídas a mediano plazo.

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	20	57	16	56	36.8%	1.23 [0.71, 2.12]
Klingberg 2010	10	63	18	61	28.3%	0.54 [0.27, 1.07]
Statup 2004	14	47	17	43	34.9%	0.75 [0.42, 1.34]
Total (95% CI)		**167**		**160**	**100.0%**	**0.82 [0.51, 1.31]**
Total events	44		51			

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 3.63, df = 2 (P = 0.16); I² = 45%

Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

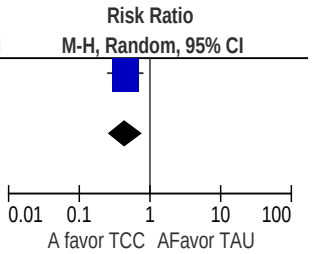


Terapia cognitivo conductual *vs.* tratamiento usual para prevención de recaídas a largo plazo

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Gumley 2003	13	72	29	72	100.0%	0.45 [0.25, 0.79]
Total (95% CI)		**72**		**72**	**100.0%**	**0.45 [0.25, 0.79]**
Total events	13		29			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006)

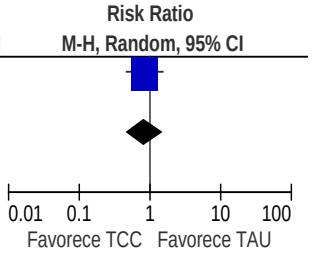


Terapia cognitivo conductual *vs.* tratamiento usual para hospitalización a mediano plazo.

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Klingberg 2010	16	84	19	84	100.0%	0.84 [0.47, 1.52]
Total (95% CI)		**84**		**84**	**100.0%**	**0.84 [0.47, 1.52]**
Total events	16		19			

Heterogeneity: Not applicable

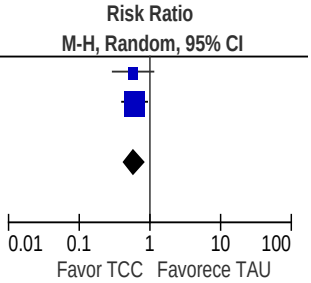
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)



Terapia cognitivo conductual *vs.* tratamiento usual para hospitalización a largo plazo.

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Gumley 2003	11	72	19	72	27.6%	0.58 [0.30, 1.13]
Malik 2009	36	257	38	165	72.4%	0.61 [0.40, 0.92]
Total (95% CI)		**329**		**237**	**100.0%**	**0.60 [0.42, 0.85]**
Total events	47		57			

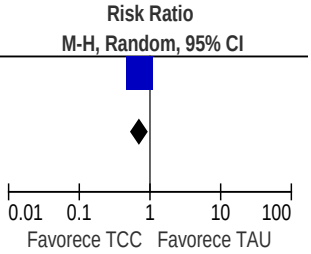
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.90); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)



Terapia cognitivo conductual vs. tratamiento usual para hospitalización a los 24 meses.

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Malik 2009	64	257	57	165	100.0%	0.72 [0.53, 0.97]
Total (95% CI)		**257**		**165**	**100.0%**	**0.72 [0.53, 0.97]**
Total events	64		57			

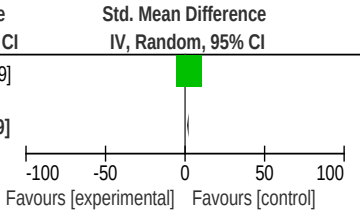
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)



Tiempo promedio hasta la recaída

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Klingberg 2010	168	4.32	84	157	5.52	85	100.0%	2.21 [1.82, 2.59]
Total (95% CI)			**84**			**85**	**100.0%**	**2.21 [1.82, 2.59]**

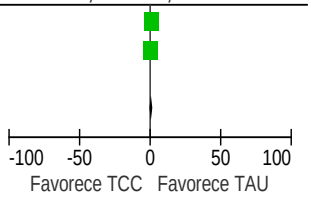
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 11.26 (P < 0.00001)



Tiempo promedio hasta la hospitalización

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Klingberg 2010	162	4.9	84	155	5.51	85	49.2%	1.34 [1.00, 1.67]
Malik 2009	356.8	241.9	257	296.1	215.7	165	50.8%	0.26 [0.06, 0.46]
Total (95% CI)			**341**			**250**	**100.0%**	**0.79 [-0.26, 1.84]**

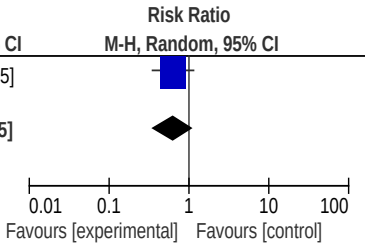
Heterogeneity: Tau² = 0.56; Chi² = 29.54, df = 1 (P < 0.00001); I² = 97%
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)



Retorno al trabajo

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Malik 2009	21	205	17	105	100.0%	0.63 [0.35, 1.15]
Total (95% CI)		**205**		**105**	**100.0%**	**0.63 [0.35, 1.15]**
Total events	21		17			

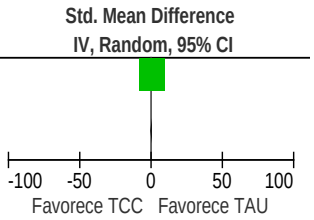
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)



Horas de trabajo

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Lysaker 2009	360.86	246.58	50	228.82	193.36	50	100.0%	0.59 [0.19, 0.99]
Total (95% CI)			**50**			**50**	**100.0%**	**0.59 [0.19, 0.99]**

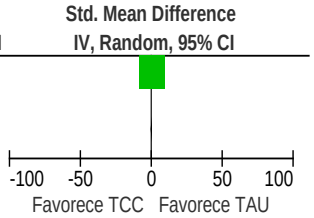
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.89 (P = 0.004)



Puntaje en escala de actitud laboral

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Lysaker 2009	113.34	13.05	50	105.43	15.76	50	100.0%	0.54 [0.14, 0.94]
Total (95% CI)			**50**			**50**	**100.0%**	**0.54 [0.14, 0.94]**

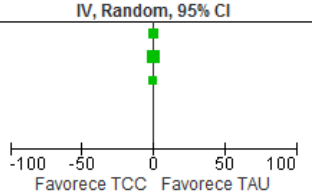
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)



Promedio de funcionamiento social al final del tratamiento

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	-111.52	21.74	48	-113.73	28	41	29.5%	0.09 [-0.33, 0.51]
Garety 2008	-52.02	15.92	90	-51.88	15.47	90	44.6%	-0.01 [-0.30, 0.28]
Statup 2004	-102.3	11.1	39	-97.4	11.1	36	25.9%	-0.44 [-0.90, 0.02]
Total (95% CI)			**177**			**167**	**100.0%**	**-0.09 [-0.37, 0.19]**

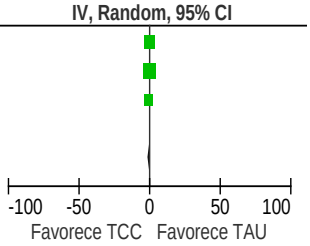
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 3.18, df = 2 (P = 0.20); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)



Promedio de funcionamiento social a mediano plazo

Study or Subgroup	T cognitivo-conductual Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Barrowclough 2006	-115.44	27.02	50	-112.23	24.14	43	32.0%	-0.12 [-0.53, 0.28]
Garety 2008	-53.04	13.31	85	-52.07	15.96	85	41.5%	-0.07 [-0.37, 0.24]
Statup 2004	-105.9	9.8	35	-99	11.3	34	26.5%	-0.65 [-1.13, -0.16]
Total (95% CI)			**170**			**162**	**100.0%**	**-0.24 [-0.56, 0.09]**

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 4.15, df = 2 (P = 0.13); I² = 52%
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)

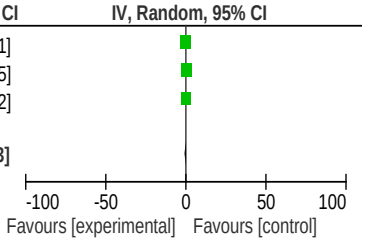


Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual

Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Schulz 2013	44.13	10.67	63	50.29	13.67	42	33.7%	-0.51 [-0.91, -0.11]
Staring 2010	29.63	9.04	54	27.27	8.09	55	34.3%	0.27 [-0.10, 0.65]
Tsang 2005	32.54	4.57	38	31.11	5.57	40	32.0%	0.28 [-0.17, 0.72]
Total (95% CI)			**155**			**137**	**100.0%**	**0.01 [-0.51, 0.53]**

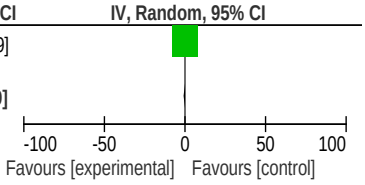
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 9.88, df = 2 (P = 0.007); I² = 80%
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	30.22	8.2	54	28.44	8.2	55	100.0%	0.22 [-0.16, 0.59]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**0.22 [-0.16, 0.59]**

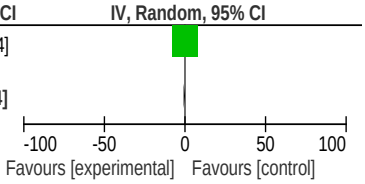
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	12.92	5.2	54	13.1	5.75	55	100.0%	-0.03 [-0.41, 0.34]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.03 [-0.41, 0.34]**

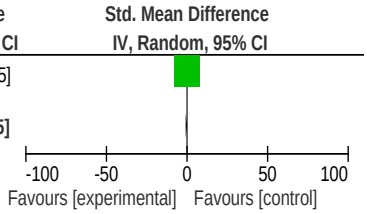
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	12.76	5.01	54	12.9	4.72	55	100.0%	-0.03 [-0.40, 0.35]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.03 [-0.40, 0.35]**

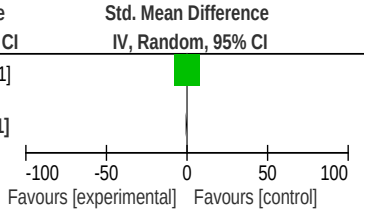
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.88)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	12.67	5.37	54	13.59	5.4	55	100.0%	-0.17 [-0.55, 0.21]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.17 [-0.55, 0.21]**

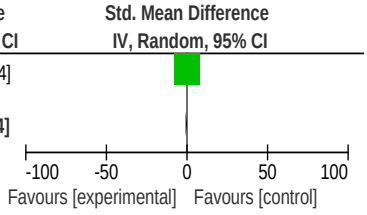
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	14.16	6.61	54	14.37	5.57	55	100.0%	-0.03 [-0.41, 0.34]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.03 [-0.41, 0.34]**

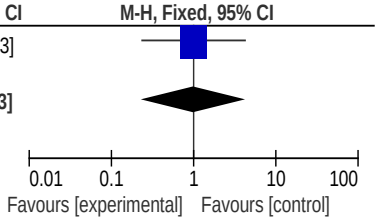
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.86)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para recaídas a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Tsang 2005	3	16	3	16	100.0%	1.00 [0.24, 4.23]
Total (95% CI)		**16**		**16**	**100.0%**	**1.00 [0.24, 4.23]**
Total events	3		3			

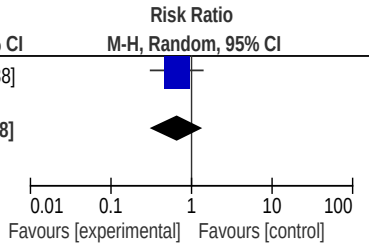
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para hospitalizaciones a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Staring 2010	9	54	14	55	100.0%	0.65 [0.31, 1.38]
Total (95% CI)		**54**		**55**	**100.0%**	**0.65 [0.31, 1.38]**
Total events	9		14			

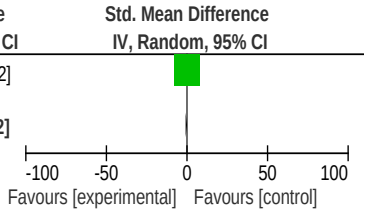
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para calidad de vida al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	0.7	0.25	54	0.74	0.25	55	100.0%	-0.16 [-0.53, 0.22]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.16 [-0.53, 0.22]**

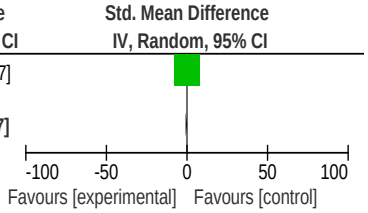
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.83 (P = 0.41)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para calidad de vida a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Staring 2010	0.69	0.24	54	0.7	26	55	100.0%	-0.00 [-0.38, 0.37]
Total (95% CI)			**54**			**55**	**100.0%**	**-0.00 [-0.38, 0.37]**

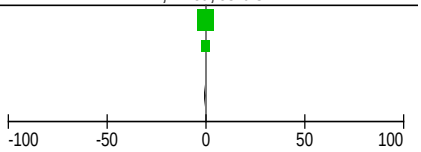
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para adherencia (actitudes hacia la medicación) al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Staring 2010	-0.35	1.58	53	0.42	1.94	52	69.6%	-0.43 [-0.82, -0.05]
Tsang 2005	-1.36	3.9	28	-0.21	3.7	19	30.4%	-0.30 [-0.88, 0.29]
Total (95% CI)			**81**			**71**	**100.0%**	**-0.39 [-0.71, -0.07]**

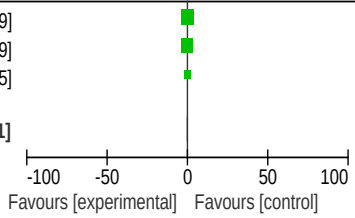
Heterogeneity: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)



Terapia de adherencia *vs.* tratamiento usual para adherencia (actitudes hacia la medicación) a mediano plazo.

Study or Subgroup	Terapia de Adherencia Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Schulz 2013	-22.7	6.59	69	-22.83	5.89	46	42.6%	0.02 [-0.35, 0.39]
Staring 2010	-0.22	1.66	53	0.35	2.17	52	40.0%	-0.29 [-0.68, 0.09]
Tsang 2005	-1.36	3.9	28	-0.84	4.02	19	17.4%	-0.13 [-0.71, 0.45]
Total (95% CI)			**150**			**117**	**100.0%**	**-0.13 [-0.37, 0.11]**

Heterogeneity: Chi² = 1.32, df = 2 (P = 0.52); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)

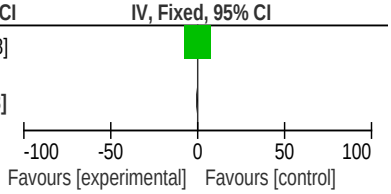


Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual

Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Lewis 2002b	59.96	16.39	71	64.38	16.79	60	100.0%	-0.27 [-0.61, 0.08]
Total (95% CI)			**71**			**60**	**100.0%**	**-0.27 [-0.61, 0.08]**

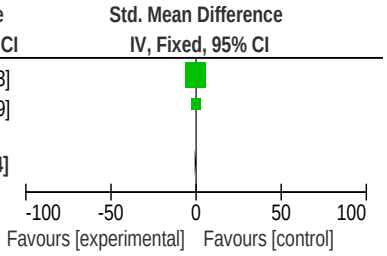
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)



Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Consejeria Mean	Consejeria SD	Consejeria Total	Tratamiento usual Mean	Tratamiento usual SD	Tratamiento usual Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Lewis 2002b	12.58	4.8	71	13.67	5.33	60	73.6%	-0.21 [-0.56, 0.13]
Tarrier 1998	15.81	16.1	21	15.65	14.62	26	26.4%	0.01 [-0.56, 0.59]
Total (95% CI)			**92**			**86**	**100.0%**	**-0.16 [-0.45, 0.14]**

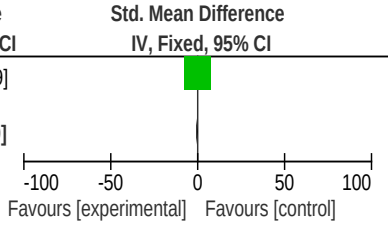
Heterogeneity: Chi² = 0.43, df = 1 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos a largo plazo (un año o más de seguimiento).

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Tarrier 1998	16.3	16.71	21	17.63	13.51	26	100.0%	-0.09 [-0.66, 0.49]
Total (95% CI)			**21**			**26**	**100.0%**	**-0.09 [-0.66, 0.49]**

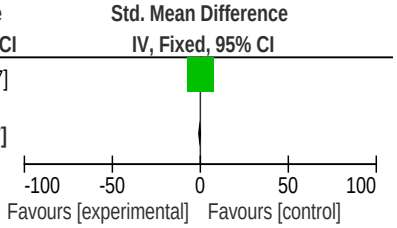
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.77)



Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Tarrier 1998	10.19	5.83	21	10.73	4.19	26	100.0%	-0.11 [-0.68, 0.47]
Total (95% CI)			**21**			**26**	**100.0%**	**-0.11 [-0.68, 0.47]**

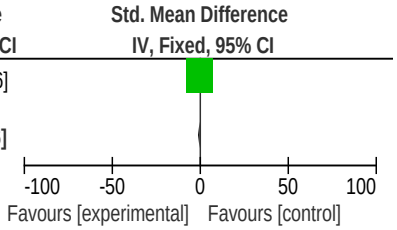
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)



Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos a largo plazo (un año o más de seguimiento).

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Tarrier 1998	9.9	5.44	21	11.46	4.34	26	100.0%	-0.32 [-0.89, 0.26]
Total (95% CI)			**21**			**26**	**100.0%**	**-0.32 [-0.89, 0.26]**

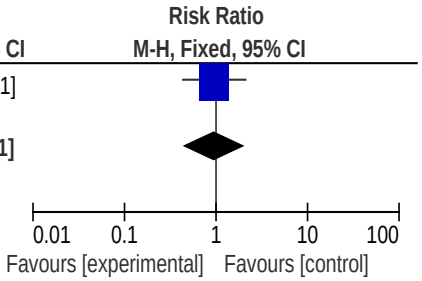
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



Consejería y terapia de apoyo *vs.* tratamiento usual para recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento).

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Tarrier 1998	8	26	9	28	100.0%	0.96 [0.44, 2.11]
Total (95% CI)		**26**		**28**	**100.0%**	**0.96 [0.44, 2.11]**
Total events	8		9			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)

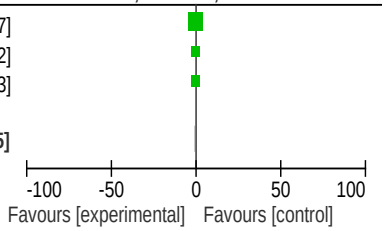


Terapia de familia *vs.* tratamiento usual

Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	Terapia de familia SD	Terapia de familia Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Dai 2007	38.8	13	70	46.9	13.5	72	49.8%	-0.61 [-0.94, -0.27]
Garety 2008	57.46	15.53	24	58.3	14.03	23	24.3%	-0.06 [-0.63, 0.52]
Xiong 1994	6.7	7.3	30	11.6	9.4	24	25.9%	-0.58 [-1.13, -0.03]
Total (95% CI)			**124**			**119**	**100.0%**	**-0.47 [-0.79, -0.15]**

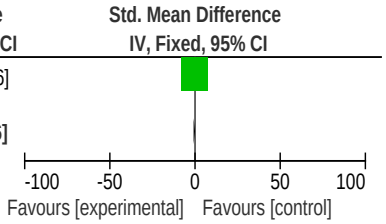
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.79, df = 2 (P = 0.25); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 2.87 (P = 0.004)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	55.5	12.26	20	56.04	18.02	24	100.0%	-0.03 [-0.63, 0.56]
Total (95% CI)			**20**			**24**	**100.0%**	**-0.03 [-0.63, 0.56]**

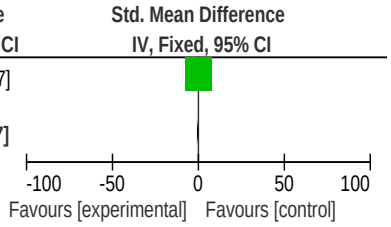
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia al final del tratamiento.

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	14.54	5.24	24	15.09	5.23	23	100.0%	-0.10 [-0.68, 0.47]
Total (95% CI)			**24**			**23**	**100.0%**	**-0.10 [-0.68, 0.47]**

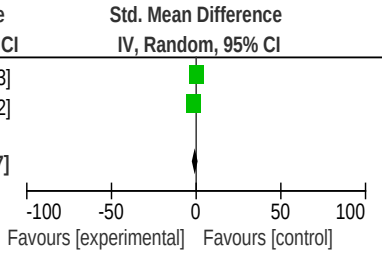
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Garety 2008	16.52	6.9	21	14.24	6.11	25	49.5%	0.35 [-0.24, 0.93]
Li Y 2004	19.12	5.28	43	30.86	10.57	42	50.5%	-1.40 [-1.87, -0.92]
Total (95% CI)			**64**			**67**	**100.0%**	**-0.53 [-2.24, 1.17]**

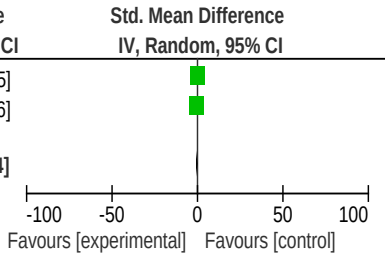
Heterogeneity: Tau² = 1.45; Chi² = 20.51, df = 1 (P < 0.00001); I² = 95%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Garety 2008	14.54	5.24	28	15.09	5.23	23	49.8%	-0.10 [-0.66, 0.45]
Xiong 1994	4	5.29	29	7.8	7.1	25	50.2%	-0.60 [-1.15, -0.06]
Total (95% CI)			**57**			**48**	**100.0%**	**-0.36 [-0.85, 0.14]**

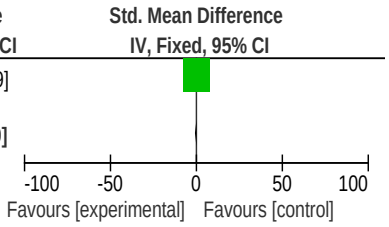
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 1.60, df = 1 (P = 0.21); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	13.38	5.81	24	13.26	5.58	23	100.0%	0.02 [-0.55, 0.59]
Total (95% CI)			**24**			**23**	**100.0%**	**0.02 [-0.55, 0.59]**

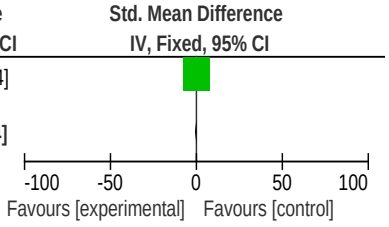
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.07 (P = 0.94)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	12.95	8.09	21	11.88	5.19	25	100.0%	0.16 [-0.42, 0.74]
Total (95% CI)			**21**			**25**	**100.0%**	**0.16 [-0.42, 0.74]**

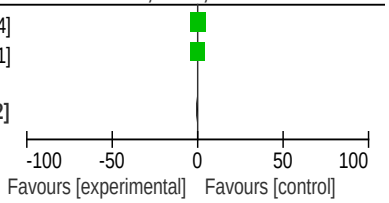
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	13.38	5.81	28	13.26	5.58	28	51.7%	0.02 [-0.50, 0.54]
Xiong 1994	12.8	12.4	29	14.3	9.1	24	48.3%	-0.13 [-0.68, 0.41]
Total (95% CI)			**57**			**52**	**100.0%**	**-0.05 [-0.43, 0.32]**

Heterogeneity: Chi² = 0.16, df = 1 (P = 0.69); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)

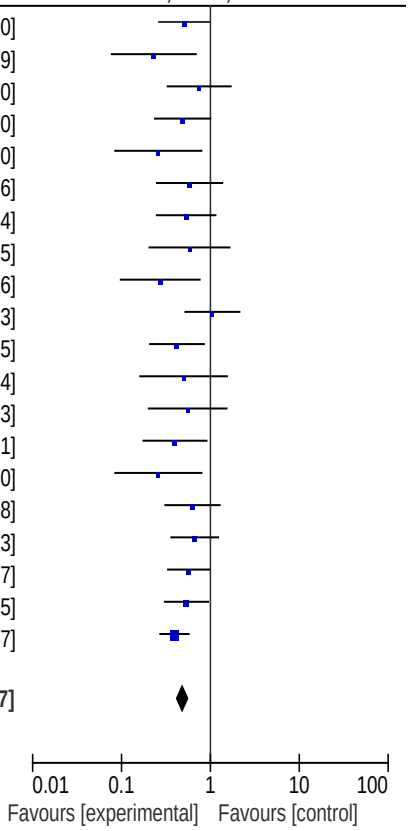


Terapia de familia vs. tratamiento usual para recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Terapia de familia Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Barrowclough 1999	9	38	18	39	5.2%	0.51 [0.26, 1.00]
Bressi 2008	3	20	13	20	3.8%	0.23 [0.08, 0.69]
Carra 2007	7	26	9	25	2.7%	0.75 [0.33, 1.70]
Dai 2007	9	70	19	72	5.5%	0.49 [0.24, 1.00]
Glynn 1992	3	21	11	20	3.3%	0.26 [0.08, 0.80]
Goldstein 1978	7	52	12	52	3.5%	0.58 [0.25, 1.36]
Guo 2007	8	50	15	50	4.4%	0.53 [0.25, 1.14]
Leff 2001	4	16	6	14	1.9%	0.58 [0.21, 1.65]
Li 2004	4	44	14	42	4.2%	0.27 [0.10, 0.76]
Linszen 1996	11	37	11	39	3.1%	1.05 [0.52, 2.13]
Liu 2007	8	40	19	40	5.6%	0.42 [0.21, 0.85]
Luping 2007	4	45	8	45	2.3%	0.50 [0.16, 1.54]
Lv 2003	5	45	9	45	2.6%	0.56 [0.20, 1.53]
Qiu 2002	6	60	30	120	5.9%	0.40 [0.18, 0.91]
Randolph 1994	3	21	11	20	3.3%	0.26 [0.08, 0.80]
Tan 2007	10	75	18	85	4.9%	0.63 [0.31, 1.28]
Vaughan 1992	8	18	12	18	3.5%	0.67 [0.36, 1.23]
Xiong 1994	12	34	18	29	5.7%	0.57 [0.33, 0.97]
Zhang 2006b	14	75	26	75	7.6%	0.54 [0.31, 0.95]
Zhou 2007	28	143	71	143	20.8%	0.39 [0.27, 0.57]
Total (95% CI)		**930**		**993**	**100.0%**	**0.48 [0.41, 0.57]**
Total events	163		350			

Heterogeneity: Chi² = 15.21, df = 19 (P = 0.71); I² = 0%

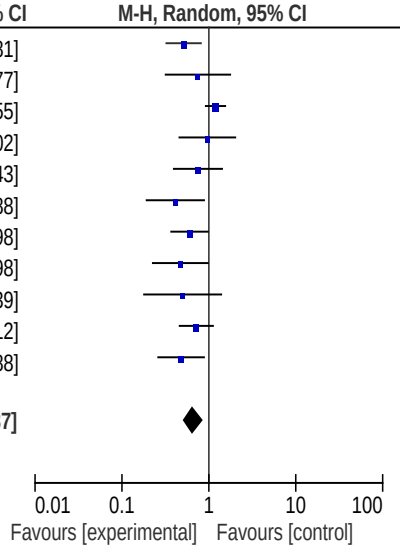
Test for overall effect: Z = 8.87 (P < 0.00001)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Barrowclough 1999	14	38	28	39	11.3%	0.51 [0.32, 0.81]
Bressi 2008	6	20	8	20	6.3%	0.75 [0.32, 1.77]
Buchkremer 1995	55	67	22	32	14.5%	1.19 [0.92, 1.55]
Carra 2007	9	26	9	25	7.5%	0.96 [0.46, 2.02]
Goldstein 1978	12	52	16	52	8.7%	0.75 [0.39, 1.43]
Li 2005a	7	40	17	40	7.3%	0.41 [0.19, 0.88]
Luping 2007	15	45	25	45	10.9%	0.60 [0.37, 0.98]
Lv 2003	8	45	17	45	7.6%	0.47 [0.23, 0.98]
Tan 2007	5	75	10	75	5.0%	0.50 [0.18, 1.39]
Xiong 1994	16	34	19	29	11.6%	0.72 [0.46, 1.12]
Zhang 2006b	12	75	25	75	9.1%	0.48 [0.26, 0.88]
Total (95% CI)		**517**		**477**	**100.0%**	**0.66 [0.50, 0.87]**
Total events	159		196			

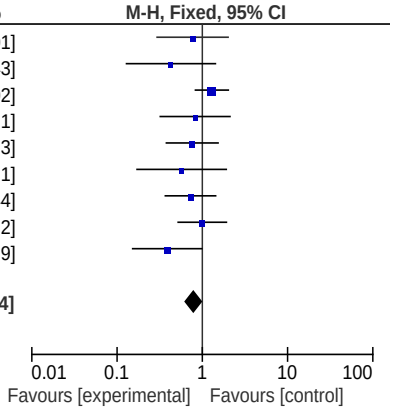
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 25.44, df = 10 (P = 0.005); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 2.96 (P = 0.003)



Terapia de familia vs. tratamiento usual para hospitalizaciones a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Barrowclough 1999	6	38	8	39	8.8%	0.77 [0.29, 2.01]
Bressi 2008	3	20	7	20	7.8%	0.43 [0.13, 1.43]
Buchkremer 1995	38	67	14	32	21.2%	1.30 [0.83, 2.02]
Carra 2007	6	26	7	25	8.0%	0.82 [0.32, 2.11]
Glynn 1992	8	21	10	20	11.4%	0.76 [0.38, 1.53]
Leavey 2004	4	57	6	49	7.2%	0.57 [0.17, 1.91]
Randolph 1994	8	21	11	21	12.3%	0.73 [0.37, 1.44]
Vaughan 1992	9	18	9	18	10.0%	1.00 [0.52, 1.92]
Xiong 1994	5	34	11	29	13.3%	0.39 [0.15, 0.99]
Total (95% CI)		**302**		**253**	**100.0%**	**0.81 [0.63, 1.04]**
Total events	87		83			

Heterogeneity: Chi² = 8.60, df = 8 (P = 0.38); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)

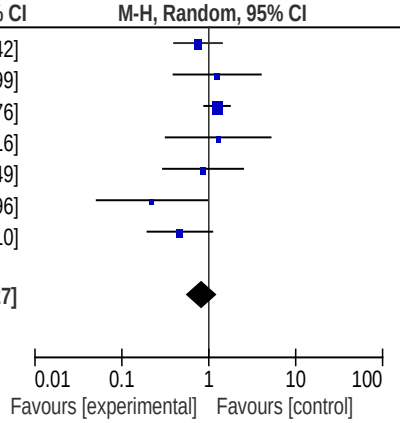


Terapia de familia vs. tratamiento usual para hospitalizaciones a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Barrowclough 1999	11	38	15	39	20.2%	0.75 [0.40, 1.42]
Bressi 2008	5	20	4	20	9.8%	1.25 [0.39, 3.99]
Buchkremer 1995	47	67	18	32	29.9%	1.25 [0.88, 1.76]
Carra 2007	4	26	3	25	7.4%	1.28 [0.32, 5.16]
Leavey 2004	6	57	6	49	11.1%	0.86 [0.30, 2.49]
Li 2005a	2	40	9	40	6.8%	0.22 [0.05, 0.96]
Xiong 1994	6	34	11	29	14.7%	0.47 [0.20, 1.10]
Total (95% CI)		**282**		**234**	**100.0%**	**0.83 [0.55, 1.27]**
Total events	81		66			

Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 10.54, df = 6 (P = 0.10); I² = 43%

Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

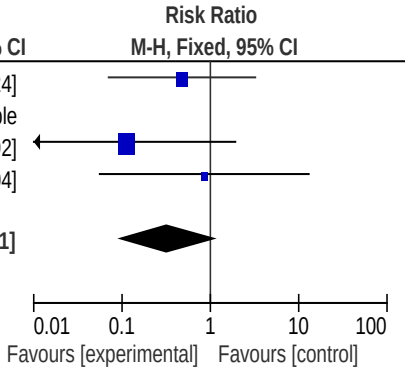


Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para suicidio al final del seguimiento.

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Buchkremer 1995	2	67	2	32	32.7%	0.48 [0.07, 3.24]
Garety 2008	0	0	0	0		Not estimable
Vaughan 1992	0	18	4	18	54.3%	0.11 [0.01, 1.92]
Xiong 1994	1	34	1	29	13.0%	0.85 [0.06, 13.04]
Total (95% CI)		**119**		**79**	**100.0%**	**0.33 [0.09, 1.21]**
Total events	3		7			

Heterogeneity: Chi² = 1.17, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.09)

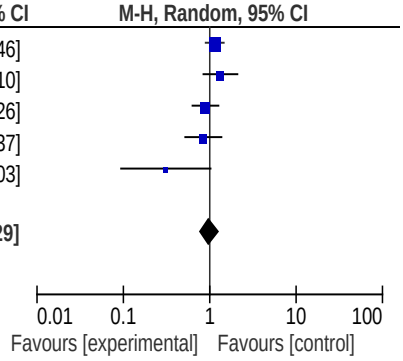


Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para desempleo a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Buchkremer 1995	55	67	23	32	32.9%	1.14 [0.89, 1.46]
Carra 2007	18	26	13	25	19.3%	1.33 [0.84, 2.10]
Glynn 1992	15	21	16	20	25.4%	0.89 [0.63, 1.26]
Mak 1997	14	28	16	27	18.0%	0.84 [0.52, 1.37]
Xiong 1994	3	36	11	41	4.4%	0.31 [0.09, 1.03]
Total (95% CI)		**178**		**145**	**100.0%**	**0.99 [0.76, 1.29]**
Total events	105		79			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 7.59, df = 4 (P = 0.11); I² = 47%

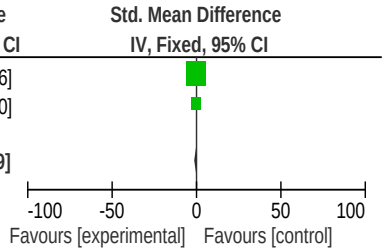
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social al final del tratamiento.

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	-55.58	13.09	28	-53.26	14.96	28	70.9%	-0.16 [-0.69, 0.36]
Leff 2001	-98.43	13.09	12	-96.71	14.3	11	29.1%	-0.12 [-0.94, 0.70]
Total (95% CI)			**40**			**39**	**100.0%**	**-0.15 [-0.59, 0.29]**

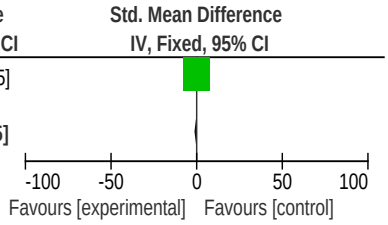
Heterogeneity: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Garety 2008	-59.79	20.03	28	-53.53	23.7	28	100.0%	-0.28 [-0.81, 0.25]
Total (95% CI)			**28**			**28**	**100.0%**	**-0.28 [-0.81, 0.25]**

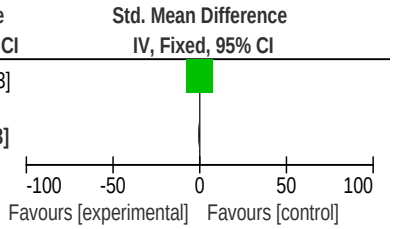
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.30)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Tan 2007	7.69	2.5	75	8.2	2.9	75	100.0%	-0.19 [-0.51, 0.13]
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**-0.19 [-0.51, 0.13]**

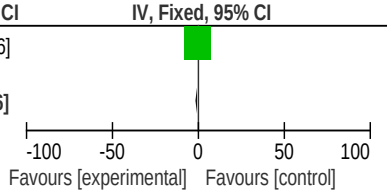
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para carga familiar al final del tratamiento.

	Terapia de familia			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Chien 2004a	24.31	4.65	24	28.51	6.35	24	100.0%	-0.74 [-1.33, -0.16]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100.0%**	**-0.74 [-1.33, -0.16]**

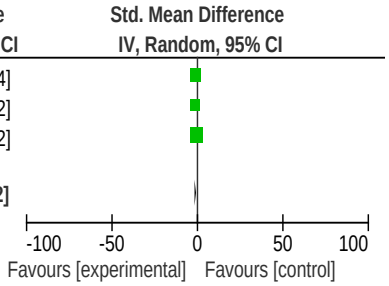
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para carga familiar a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chien 2004a	21.01	5.21	24	28.08	7.81	24	34.0%	-1.05 [-1.65, -0.44]
Koolaee 2010	29.27	10.7	19	45.33	9.24	18	27.1%	-1.57 [-2.32, -0.82]
Xiong 1994	1.4	0.7	32	1.8	0.5	28	38.9%	-0.64 [-1.16, -0.12]
Total (95% CI)			**75**			**70**	**100.0%**	**-1.03 [-1.54, -0.52]**

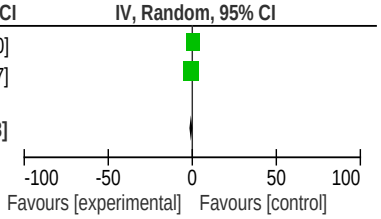
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 4.05, df = 2 (P = 0.13); I² = 51%
Test for overall effect: Z = 3.98 (P < 0.0001)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para calidad de vida al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de familia Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Garety 2008	-54.38	29.28	28	-63.67	18.49	28	46.8%	0.37 [-0.15, 0.90]
Shi 2000	-179.8	33.37	104	-160.62	36.6	109	53.2%	-0.55 [-0.82, -0.27]
Total (95% CI)			**132**			**137**	**100.0%**	**-0.11 [-1.01, 0.78]**

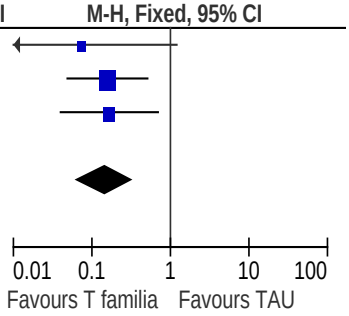
Heterogeneity: Tau² = 0.38; Chi² = 9.16, df = 1 (P = 0.002); I² = 89%
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para falta de adherencia al tratamiento farmacológico al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Terapia de familia Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bressi 2008	0	18	7	20	18.7%	0.07 [0.00, 1.21]
Gong 2007	3	83	19	83	49.8%	0.16 [0.05, 0.51]
Liu 2007	2	40	12	40	31.5%	0.17 [0.04, 0.70]
Total (95% CI)		**141**		**143**	**100.0%**	**0.14 [0.06, 0.34]**
Total events	5		38			

Heterogeneity: Chi² = 0.28, df = 2 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.38 (P < 0.0001)

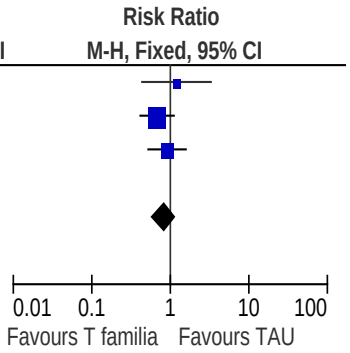


Terapia de familia *vs.* tratamiento usual para falta de adherencia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Terapia de familia		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI
Bressi 2008	6	20	5	20	15.0%	1.20 [0.44, 3.30]
Carra 2007	12	26	17	25	52.0%	0.68 [0.41, 1.11]
Vaughan 1992	10	18	11	18	33.0%	0.91 [0.52, 1.58]
Total (95% CI)		**64**		**63**	**100.0%**	**0.83 [0.59, 1.18]**
Total events	28		33			

Heterogeneity: Chi² = 1.25, df = 2 (P = 0.53); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)

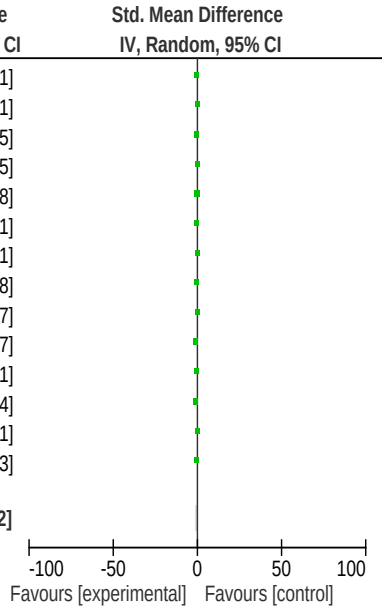


Psicoeducación *vs.* tratamiento usual

Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento.

	Psicoeducacion			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Chan 2009	5.69	7.91	36	8.81	9.54	37	6.8%	-0.35 [-0.81, 0.11]
Chien WT 2007	10	4	42	10.5	4.1	42	7.2%	-0.12 [-0.55, 0.31]
Fu FZ 2003	21.59	4.19	58	24.03	5.14	58	7.8%	-0.52 [-0.89, -0.15]
Hayashi 2001	35.7	6.5	25	37	6.2	25	5.9%	-0.20 [-0.76, 0.35]
Jiang LP 2004	21.87	4.45	125	23.94	5.12	125	9.2%	-0.43 [-0.68, -0.18]
Kulhara 2009	11.4	6.1	38	13.5	5.9	38	6.9%	-0.35 [-0.80, 0.11]
Li JH 2008	30.01	7.95	44	28.53	7.61	41	7.2%	0.19 [-0.24, 0.61]
Shariff 2012	46.57	17.78	35	57.46	20.9	35	6.6%	-0.56 [-1.03, -0.08]
Sun SZ 2005	26.87	8.43	43	28.1	7.19	43	7.2%	-0.16 [-0.58, 0.27]
Wang J 2008	24.3	4.1	72	29.6	5.2	69	8.0%	-1.13 [-1.48, -0.77]
Zang 2006	20.63	4.3	30	23.33	4.15	30	6.2%	-0.63 [-1.15, -0.11]
Zeng ZX 2003	22	7	68	29	7	68	8.0%	-0.99 [-1.35, -0.64]
Zhang YJ 2003	24.6	7.1	35	24.3	7.2	35	6.7%	0.04 [-0.43, 0.51]
Zhu Y-R 2008a	20.4	3.8	30	23.8	7.9	30	6.3%	-0.54 [-1.06, -0.03]
Total (95% CI)			**681**			**676**	**100.0%**	**-0.42 [-0.62, -0.22]**

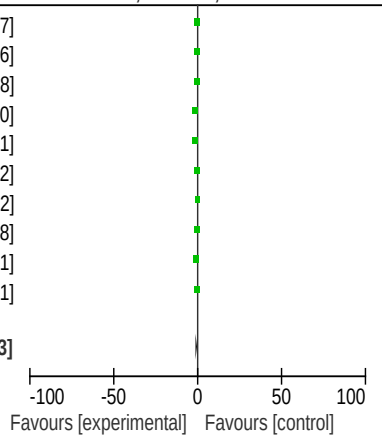
Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 41.88, df = 13 (P < 0.0001); I² = 69%
Test for overall effect: Z = 4.14 (P < 0.0001)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Psicoeducacion			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Bäuml 1996	26	7.7	79	32	12.1	80	11.5%	-0.59 [-0.91, -0.27]
Chan 2009	5.14	6.45	36	8.89	7.53	37	9.4%	-0.53 [-1.00, -0.06]
Chien WT 2007	9.7	4.8	42	10.9	4.9	42	9.9%	-0.25 [-0.67, 0.18]
Li 2003	20.61	4.65	68	25.97	3.22	52	10.4%	-1.30 [-1.70, -0.90]
Li 2004	19.2	5.28	43	30.86	10.57	42	9.3%	-1.39 [-1.86, -0.91]
Li JH 2008	28.12	7.46	44	33.85	9.72	41	9.8%	-0.66 [-1.10, -0.22]
Vreeland 2006	30.9	7.5	36	30.8	8.1	25	8.8%	0.01 [-0.50, 0.52]
Zhang YJ 2003	32.3	8.3	35	38.5	10.2	35	9.2%	-0.66 [-1.14, -0.18]
Zhang Z-C 2008	23.2	4.4	79	27.2	5.1	78	11.4%	-0.84 [-1.16, -0.51]
Zhao Z 2007	40.9	8.83	52	45.06	7.45	50	10.4%	-0.50 [-0.90, -0.11]
Total (95% CI)			**514**			**482**	**100.0%**	**-0.68 [-0.92, -0.43]**

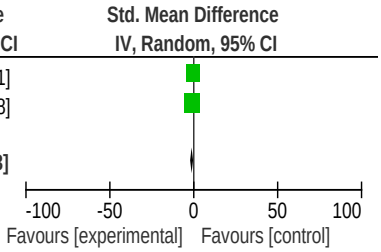
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 31.24, df = 9 (P = 0.0003); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 5.43 (P < 0.00001)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia a largo plazo (más de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chan 2009	4.5	5.11	36	8.81	9.12	37	46.2%	-0.57 [-1.04, -0.11]
Wang J 2008	27.2	5.1	72	34.7	7.8	69	53.8%	-1.14 [-1.49, -0.78]
Total (95% CI)			**108**			**106**	**100.0%**	**-0.88 [-1.43, -0.33]**

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 3.50, df = 1 (P = 0.06); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 3.13 (P = 0.002)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia al final del tratamiento.

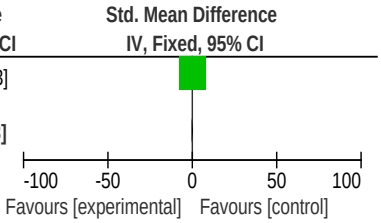
Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Shariff 2012	2.64	1.47	35	3.23	1.77	35	49.9%	-0.36 [-0.83, 0.11]
Vreeland 2006	16.5	5	38	15	5.6	33	50.1%	0.28 [-0.19, 0.75]
Total (95% CI)			**73**			**68**	**100.0%**	**-0.04 [-0.66, 0.59]**

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 3.54, df = 1 (P = 0.06); I² = 72%
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.90)

Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Vreeland 2006	16.6	6	36	14.2	5.3	25	100.0%	0.41 [-0.10, 0.93]
Total (95% CI)			**36**			**25**	**100.0%**	**0.41 [-0.10, 0.93]**

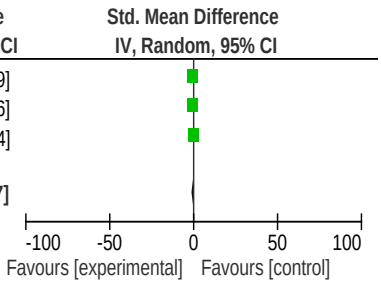
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kulhara 2009	12.2	6	38	15.53	6.1	38	33.9%	-0.54 [-1.00, -0.09]
Shariff 2012	3.15	1.59	35	4.18	1.6	35	32.7%	-0.64 [-1.12, -0.16]
Vreeland 2006	15.7	5.1	38	15.3	5.1	33	33.4%	0.08 [-0.39, 0.54]
Total (95% CI)			**111**			**106**	**100.0%**	**-0.37 [-0.81, 0.07]**

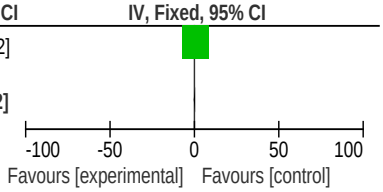
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 5.29, df = 2 (P = 0.07); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Vreeland 2006	18	6.9	36	14.9	4.8	25	100.0%	0.50 [-0.02, 1.02]
Total (95% CI)			**36**			**25**	**100.0%**	**0.50 [-0.02, 1.02]**

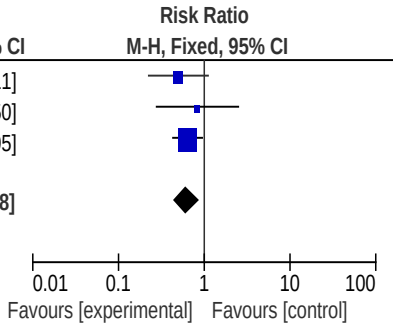
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para recaídas al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Herz 1996	7	41	14	41	26.3%	0.50 [0.23, 1.11]
Kulhara 2009	5	38	6	38	11.3%	0.83 [0.28, 2.50]
Ran 2003	22	57	32	53	62.4%	0.64 [0.43, 0.95]
Total (95% CI)		**136**		**132**	**100.0%**	**0.62 [0.44, 0.88]**
Total events	34		52			

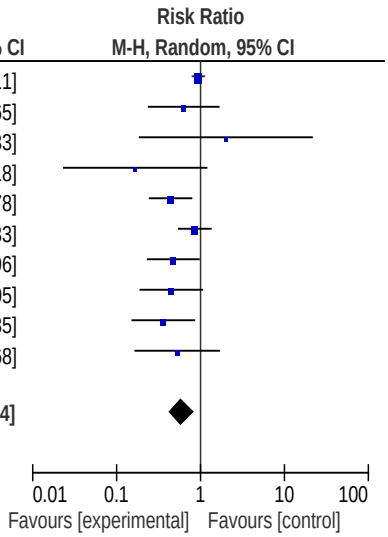
Heterogeneity: Chi² = 0.58, df = 2 (P = 0.75); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.007)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bäuml 1996	86	125	81	111	20.3%	0.94 [0.80, 1.11]
Chan 2007	6	44	8	37	8.2%	0.63 [0.24, 1.65]
He RF 2008	2	48	1	48	2.0%	2.00 [0.19, 21.33]
Leff 1982	1	12	6	12	2.8%	0.17 [0.02, 1.18]
Li JH 2008	11	45	25	45	13.6%	0.44 [0.25, 0.78]
Merinder 1999	14	24	15	22	16.0%	0.86 [0.55, 1.33]
Xie Y 2006	9	58	19	58	11.5%	0.47 [0.23, 0.96]
Zhang YJ 2003	6	37	13	36	9.5%	0.45 [0.19, 1.05]
Zhao Z 2007	6	52	16	50	9.5%	0.36 [0.15, 0.85]
Zhou ZY 2005	4	69	8	73	6.5%	0.53 [0.17, 1.68]
Total (95% CI)		**514**		**492**	**100.0%**	**0.59 [0.42, 0.84]**
Total events	145		192			

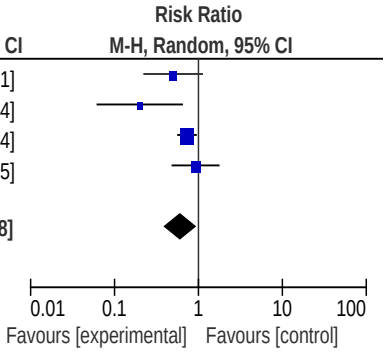
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 23.73, df = 9 (P = 0.005); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 2.90 (P = 0.004)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Hertz 2000	7	41	14	41	19.9%	0.50 [0.23, 1.11]
Li 2004	3	43	15	43	11.8%	0.20 [0.06, 0.64]
Zeng ZX 2003	38	68	52	68	43.0%	0.73 [0.57, 0.94]
Zhou ZY 2005	14	69	16	73	25.3%	0.93 [0.49, 1.75]
Total (95% CI)		**221**		**225**	**100.0%**	**0.62 [0.39, 0.98]**
Total events	62		97			

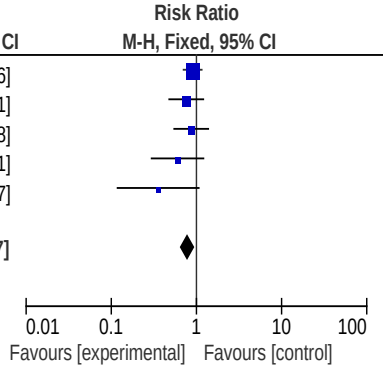
Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 6.45, df = 3 (P = 0.09); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para hospitalizaciones a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bäuml 1996	61	125	60	111	44.7%	0.90 [0.70, 1.16]
Chabannes 2008	24	111	31	109	22.0%	0.76 [0.48, 1.21]
Cunningham Owens 2001	22	61	22	53	16.6%	0.87 [0.55, 1.38]
Hertz 2000	9	41	15	41	10.6%	0.60 [0.30, 1.21]
Vickar2009	3	15	9	16	6.1%	0.36 [0.12, 1.07]
Total (95% CI)		**353**		**330**	**100.0%**	**0.80 [0.66, 0.97]**
Total events	119		137			

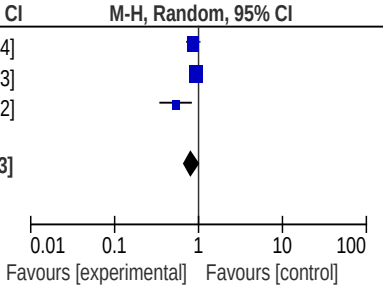
Heterogeneity: Chi² = 3.80, df = 4 (P = 0.43); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para hospitalizaciones a largo plazo (un año o más de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Total	Tratamiento usual Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bäuml 1996	78	125	80	111	37.4%	0.87 [0.72, 1.04]
Chabannes 2008	94	111	99	109	44.6%	0.93 [0.84, 1.03]
Hertz 2000	16	41	30	41	18.0%	0.53 [0.35, 0.82]
Total (95% CI)		**277**		**261**	**100.0%**	**0.82 [0.65, 1.03]**
Total events	188		209			

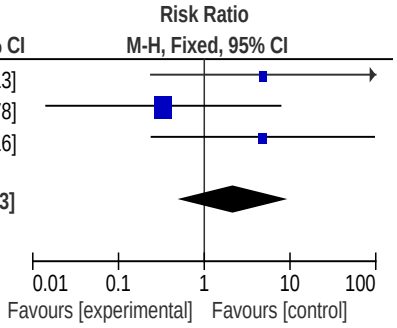
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 7.98, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para suicidio al final del seguimiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Events	Psicoeducacion Total	Tratamiento usual Events	Tratamiento usual Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Chabannes 2008	2	111	0	109	20.1%	4.91 [0.24, 101.13]
Merinder 1999	0	23	1	23	59.7%	0.33 [0.01, 7.78]
Posner 1992	2	28	0	27	20.2%	4.83 [0.24, 96.16]
Total (95% CI)		**162**		**159**	**100.0%**	**2.16 [0.49, 9.53]**
Total events	4		1			

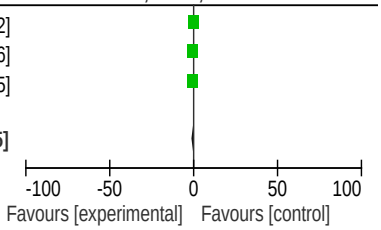
Heterogeneity: Chi² = 1.91, df = 2 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	Psicoeducacion SD	Psicoeducacion Total	Tratamiento usual Mean	Tratamiento usual SD	Tratamiento usual Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Atkinson 1996	2.4	1.3	52	2.6	1.3	62	33.4%	-0.15 [-0.52, 0.22]
Fu FZ 2003	47.87	9.56	58	51.89	9.15	58	33.5%	-0.43 [-0.80, -0.06]
Xie Y 2006	35.6	8.65	58	40.59	10.23	58	33.1%	-0.52 [-0.89, -0.15]
Total (95% CI)			**168**			**178**	**100.0%**	**-0.37 [-0.58, -0.15]**

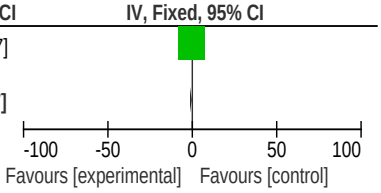
Heterogeneity: Chi² = 2.08, df = 2 (P = 0.35); I² = 4%
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	Psicoeducacion SD	Psicoeducacion Total	Tratamiento usual Mean	Tratamiento usual SD	Tratamiento usual Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Li JH 2008	5.27	0.35	44	9.01	7.54	41	100.0%	-0.71 [-1.15, -0.27]
Total (95% CI)			**44**			**41**	**100.0%**	**-0.71 [-1.15, -0.27]**

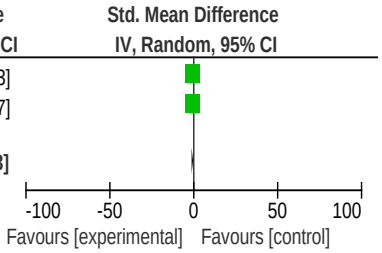
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para carga familiar al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chan 2009	9.83	6.56	36	13.16	8.31	37	51.9%	-0.44 [-0.90, 0.03]
Shariff 2012	13.03	5.74	35	18.34	6.5	35	48.1%	-0.86 [-1.35, -0.37]
Total (95% CI)			**71**			**72**	**100.0%**	**-0.64 [-1.05, -0.23]**

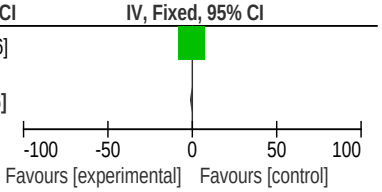
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 1.46, df = 1 (P = 0.23); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.002)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para carga familiar a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Chan 2009	7.25	8.22	36	10.73	8.79	37	100.0%	-0.40 [-0.87, 0.06]
Total (95% CI)			**36**			**37**	**100.0%**	**-0.40 [-0.87, 0.06]**

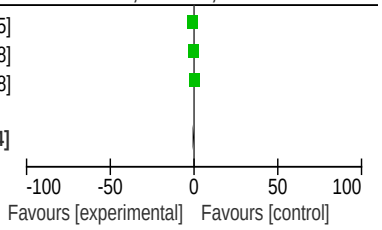
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)



Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para calidad de vida al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Psicoeducacion Mean	SD	Total	Tratamiento usual Mean	SD	Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chien WT 2007	25.1	4.8	42	29.8	6.7	42	34.2%	-0.80 [-1.24, -0.35]
Lv C-M 2007	-17.35	2.56	30	-16.72	3.13	32	32.3%	-0.22 [-0.72, 0.28]
Vreeland 2006	-70.9	17.1	38	-72.9	17.5	33	33.5%	0.11 [-0.35, 0.58]
Total (95% CI)			**110**			**107**	**100.0%**	**-0.31 [-0.85, 0.24]**

Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 7.94, df = 2 (P = 0.02); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 1.11 (P = 0.27)

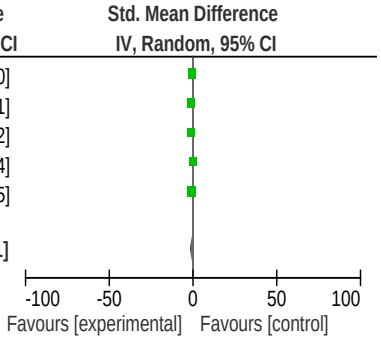


Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para calidad de vida a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Psicoeducacion			Tratamiento usual				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Atkinson 1996	-67.9	20.7	51	-58.2	19	57	21.8%	-0.49 [-0.87, -0.10]
Chien WT 2007	21.4	6	42	30.2	7.5	42	19.2%	-1.28 [-1.76, -0.81]
Lv C-M 2007	-18.45	2.25	30	-16.32	2.17	32	17.6%	-0.95 [-1.48, -0.42]
Vreeland 2006	-75.9	17	36	-73.1	15.4	25	18.1%	-0.17 [-0.68, 0.34]
Zhang Z-C 2008	13.7	5.6	79	18.9	6.2	78	23.4%	-0.88 [-1.20, -0.55]
Total (95% CI)			**238**			**234**	**100.0%**	**-0.76 [-1.10, -0.41]**

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 12.83, df = 4 (P = 0.01); I² = 69%

Test for overall effect: Z = 4.25 (P < 0.0001)

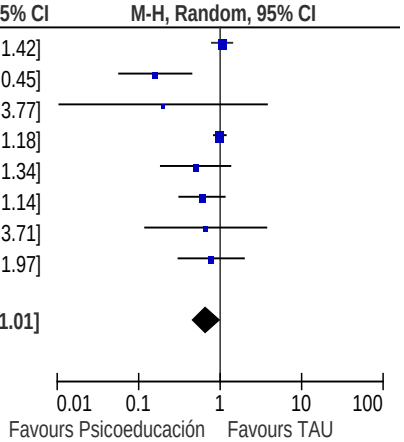


Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para falta de adherencia al tratamiento farmacológico al final del tratamiento.

	Psicoeducacion		Tratamiento usual			
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bäuml 1996	56	125	47	111	22.9%	1.06 [0.79, 1.42]
Jiang LP 2004	4	125	25	125	9.6%	0.16 [0.06, 0.45]
Leff 1982	0	12	2	12	1.7%	0.20 [0.01, 3.77]
Ran 2003	47	57	44	53	24.8%	0.99 [0.84, 1.18]
Sun SZ 2005	5	43	10	43	10.1%	0.50 [0.19, 1.34]
Wang J 2008	12	80	20	80	15.5%	0.60 [0.31, 1.14]
Zang 2006	2	30	3	30	4.5%	0.67 [0.12, 3.71]
Zeng ZX 2003	7	68	9	68	10.8%	0.78 [0.31, 1.97]
Total (95% CI)		**540**		**522**	**100.0%**	**0.68 [0.45, 1.01]**
Total events	133		160			

Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 23.40, df = 7 (P = 0.001); I² = 70%

Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)

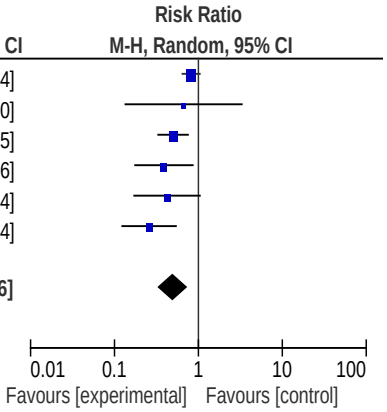


Psicoeducación *vs.* tratamiento usual para falta de adherencia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Psicoeducacion		Tratamiento usual			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
Bäuml 1996	60	125	65	111	27.6%	0.82 [0.64, 1.04]
Leff 1982	2	12	3	12	5.7%	0.67 [0.13, 3.30]
Li JH 2008	17	45	34	45	23.6%	0.50 [0.33, 0.75]
Xie Y 2006	7	58	18	58	14.7%	0.39 [0.18, 0.86]
Zhang Z-C 2008	6	79	14	78	12.7%	0.42 [0.17, 1.04]
Zhao Z 2007	7	52	26	50	15.7%	0.26 [0.12, 0.54]
Total (95% CI)		**371**		**354**	**100.0%**	**0.50 [0.32, 0.76]**
Total events	99		160			

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 14.53, df = 5 (P = 0.01); I² = 66%

Test for overall effect: Z = 3.25 (P = 0.001)

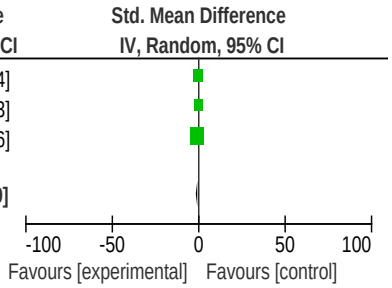


Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual

Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia al final del tratamiento.

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Daniels 1998	29.88	9.45	20	37.06	11.25	20	29.3%	-0.68 [-1.32, -0.04]
Rus-Calafell 2013	31.38	10.73	18	32.22	7.36	13	24.9%	-0.09 [-0.80, 0.63]
Valencia 2007	46.9	14.6	43	60.4	18.2	39	45.8%	-0.81 [-1.27, -0.36]
Total (95% CI)			**81**			**72**	**100.0%**	**-0.59 [-1.00, -0.19]**

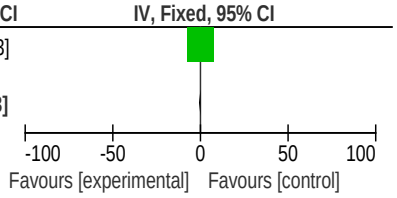
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 2.89, df = 2 (P = 0.24); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para síntomas de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	32.7	10.18	18	32.53	6.65	13	100.0%	0.02 [-0.69, 0.73]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**0.02 [-0.69, 0.73]**

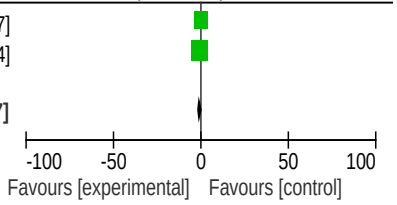
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)



Entrenamiento en destrezas sociales vs. tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia al final del **tratamiento.**

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Rus-Calafell 2013	12.15	4.39	18	11.89	4.48	13	45.6%	0.06 [-0.66, 0.77]
Valencia 2007	9.7	3.1	43	13.2	4.6	39	54.4%	-0.89 [-1.35, -0.44]
Total (95% CI)			**61**			**52**	**100.0%**	**-0.46 [-1.39, 0.47]**

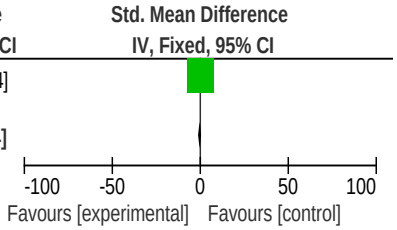
Heterogeneity: Tau² = 0.36; Chi² = 4.83, df = 1 (P = 0.03); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para síntomas positivos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	12.55	4.5	18	11.95	4.43	13	100.0%	0.13 [-0.58, 0.84]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**0.13 [-0.58, 0.84]**

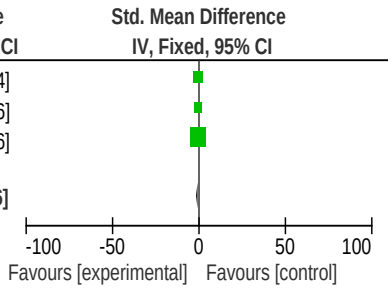
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia al final del tratamiento.

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Daniels 1998	42.53	11.07	20	50.56	12.25	20	26.4%	-0.67 [-1.31, -0.04]
Rus-Calafell 2013	15.15	7.44	18	17.5	4.32	13	20.8%	-0.36 [-1.08, 0.36]
Valencia 2007	13	5.7	43	17.9	6.2	39	52.8%	-0.82 [-1.27, -0.36]
Total (95% CI)			**81**			**72**	**100.0%**	**-0.68 [-1.01, -0.36]**

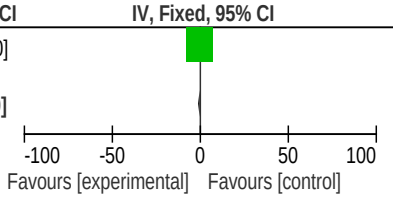
Heterogeneity: Chi² = 1.11, df = 2 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.08 (P < 0.0001)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para síntomas negativos de esquizofrenia a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

	Experimental			Control				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	16.06	7.06	18	18	3.78	13	100.0%	-0.32 [-1.04, 0.40]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**-0.32 [-1.04, 0.40]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)

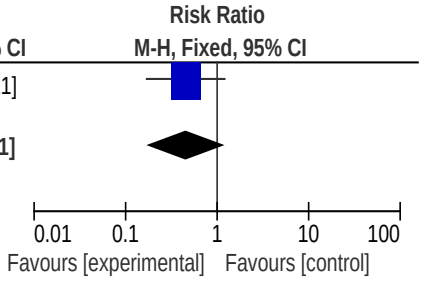


Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para recaídas al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Valencia 2007	5	43	10	39	100.0%	0.45 [0.17, 1.21]
Total (95% CI)		**43**		**39**	**100.0%**	**0.45 [0.17, 1.21]**
Total events	5		10			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)

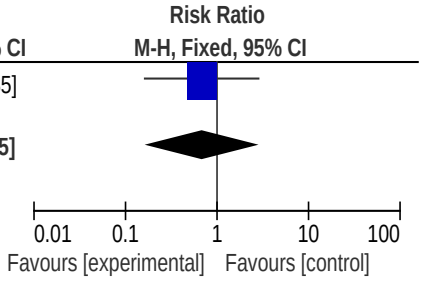


Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para hospitalizaciones al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Valencia 2007	3	43	4	39	100.0%	0.68 [0.16, 2.85]
Total (95% CI)		**43**		**39**	**100.0%**	**0.68 [0.16, 2.85]**
Total events	3		4			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)

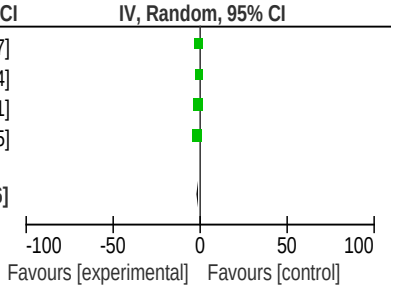


Entrenamiento en destrezas sociales vs. tratamiento usual para funcionamiento social al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Daniels 1998	-8.69	3.01	20	-6.08	3.28	20	23.6%	-0.81 [-1.46, -0.17]
Rus-Calafell 2013	-11.69	1.79	18	-10	2.49	13	20.7%	-0.78 [-1.52, -0.04]
Ucok 2006	-14.4	3.7	32	-10.2	4.3	31	27.6%	-1.04 [-1.56, -0.51]
Valencia 2007	2.4	0.4	43	3.2	0.5	39	28.1%	-1.76 [-2.27, -1.25]
Total (95% CI)			**113**			**103**	**100.0%**	**-1.13 [-1.61, -0.66]**

Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 7.52, df = 3 (P = 0.06); I² = 60%

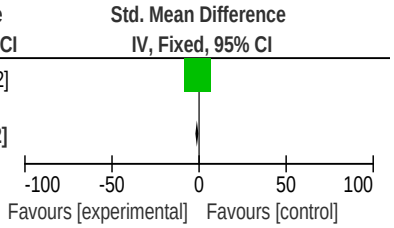
Test for overall effect: Z = 4.69 (P < 0.00001)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para funcionamiento social a mediano plazo (menos de un año de seguimiento. después del tratamiento

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	-11.78	1.73	18	-10.16	2.45	13	100.0%	-0.77 [-1.51, -0.02]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**-0.77 [-1.51, -0.02]**

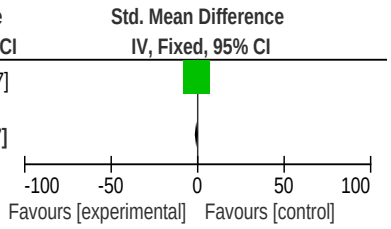
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para calidad de vida al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Daniels 1998	-60.5	22.84	20	-50.83	18.53	20	100.0%	-0.46 [-1.08, 0.17]
Total (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**-0.46 [-1.08, 0.17]**

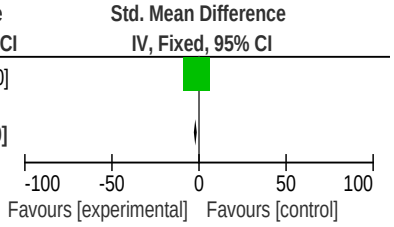
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para calidad de vida (salud mental) al final del tratamiento.

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	-50.05	8.91	18	-35.37	8.47	13	100.0%	-1.64 [-2.47, -0.80]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**-1.64 [-2.47, -0.80]**

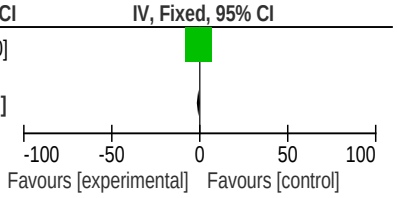
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.84 (P = 0.0001)



Entrenamiento en destrezas sociales *vs.* tratamiento usual para calidad de vida (salud mental) a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después del tratamiento).

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Rus-Calafell 2013	-41.2	12.97	18	-33.83	8.7	13	100.0%	-0.63 [-1.36, 0.10]
Total (95% CI)			**18**			**13**	**100.0%**	**-0.63 [-1.36, 0.10]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)



Anexo 3

Reporte y evaluación de conflictos de interés

Se procedió de acuerdo con la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, la cual establece que en la fase preparatoria de la Guía de Práctica Clínica (GPC), para la constitución del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), el primer paso es la identificación de conflictos de interés utilizando para ello la herramienta 1 de la citada Guía Metodológica.

Los intereses se clasificaron según la herramienta 1 en: Interés económico personal, interés económico personal de un familiar, interés económico no personal, e interés no económico personal.

Los conflictos de interés se analizaron de acuerdo con la herramienta 2 en reuniones de comité del GDG, estableciendo la declaración en cada formato allegado según la vinculación de nuevo personal se analizaron, procediendo a la clasificación y el análisis, con reporte a las entidades contratantes (Ministerio de la Protección Social y Colciencias; tras la reforma de Ministerios al Ministerio de Salud y Colciencias).

El resultado de la utilización de la herramienta 1 de la Guía Metodológica, es que no fueron reportados conflictos de interés por parte de los participantes del grupo desarrollador (GDG).

Se implementó una herramienta adicional de declaración de conflictos de interés, desarrollada previamente en la Pontificia Universidad Javeriana, más sensible que la aportada en la Guía Metodológica, la cual especifica ejemplos de cada uno de los conflictos de interés.

Utilizando esta herramienta se establecieron conflictos de interés para el año previo en la categoría de interés económico personal: para 8 de los miembros del GDG, estos incluían aportes de laboratorios para asistir a congresos nacionales e internacionales, cargos en hospitales para definir GPC y uso de medicamentos entre otros. En 4 participantes se encontraron intereses económicos no personales, como patrocinio de asociaciones médicas para charlas o asistencia a congresos, posiciones editoriales en revistas científicas y cursos en diferentes universidades.

Los conflictos reportados se discutieron en grupo y se consideró que un participante no tendría voto en las recomendaciones sobre la formulación de medicamentos dado sus intereses económicos, sin embargo sí tendría voz en las discusiones, y participación en el resto de las preguntas. Para los otros participantes se consideró que los conflictos no inhabilitaban para las diferentes deliberaciones y decisiones de la guía.

En la siguiente tabla se presenta la matriz de evaluación de los intereses declarados por los participantes.

Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre conformación de los grupos desarrolladores

Guía de atención integral para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación psicosocial de la esquizofrenia

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
Carlos Gómez-Restrepo		X	- **Económico personal:** Asesor de Las Hermanas Hospitalarias en la provincia de Colombia para definir guías, medicamentos y tipos de negociación de todos los insumos. **Económico no personal:** - Director de la revista de la Asociación Colombiana de Psiquiatría hasta el año 2012. - Médico adscrito a medicina prepagada - Portafolio de amplio de inversión (fondo privado de pensiones)	X					
Adriana Bohórquez P.		X	**Económico personal:** - Revisor externo de la actualización de la Guía Metodológica. Desde nov 2012-feb 2013 financiado con recursos públicos - Contratista Hospital Militar Central hasta noviembre de 2011 - Portafolio de amplio de inversión (fondo privado de pensión voluntaria). **No económico personal** Profesora departamento psiquiatría – bloque de	X					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			esquizofrenia en curso de V semestre						
Ana María De la Hoz B		X	**Económicos personales:** Recibe pago por el desarrollo de la actualización de la guía metodológica. **No económicos personales** Opiniones públicas sobre metodología de desarrollo de GPC	X					
Jenny García Valencia		X	**Económicos personales** Actividades de investigación y empleada en clínica SAMEIN	X					
Natalia Sánchez Díaz		X	**Económico no personal:** - Jefe Nacional de Residentes de Psiquiatría desde oct 2012-actualidad, sugerencias para consecución de recursos por parte de la ACP de la industria para financiar actividades de los residentes	X					
Andrés Duarte		X	**Económico no personal:** Dirección de educación continua de la facultad de Medicina -PUJ hasta marzo de 2014: contratación con múltiples entidades y casas farmacéuticas para múltiples proyectos. **No financiero personal:** Docencia en temas relacionados con salud mental	X					
Luisa Fernanda Ahunca Velásquez		X	**Económico personal:** Asistencia al Congreso Colombiano de Psiquiatría 2009 y 2010 financiada por la industria farmacéutica	X					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
Carlos Alberto Palacio Acosta			**Económicos personales:** - Congreso APA financiado por Abbott abril de 2012 - Recibió financiación para asistir a un curso de depresión Pfizer julio 2012 .- Recibió honorarios por una conferencia sobre depresión Pfizer junio de 2012 Asistencia Congreso Nacional de Psiquiatría 2011 – Pfizer Congreso Americano de Psiquiatría mayo de 2010 Pfizer **Interés económico no personal** Director de la revista de la Asociación Colombiana de Psiquiatría hasta el año 2012 **Interés no económico personal** Invitado por la Asociación Ecuatoriana de Psiquiatría a asesoría sobre guías de práctica clínica marzo de 2012		**X**				**Recomendaciones relacionadas con aspectos farmacológicos Participó pomo colaborador en una reunión**
Luis Eduardo Jaramillo González		**X**	**Económico personal:** Asistencia al Congreso Colombiano de Psiquiatría financió Tecnoquímica (antes del 2010) **Económico no personal:** Miembro de la junta directiva de la ACP. Financiación de actividades de la ACP para congresos nacionales, entre febrero de 2012 y abril de	**X**					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			2012						
María Luisa Arenas González	**X**			**X**					
Carolina Vélez Fernández	**X**			**X**					
Sergio Castro	**X**			**X**					
Ana Lindy Moreno López	**X**			**X**					
Omar Felipe Umaña Ojeda	**X**			**X**					
Mauricio Ávila Guerra	**X**			**X**					
Gloria Nieto de Cano	**X**			**X**					
Marisol Gómez	**X**			**X**					
Gabriel F. Oviedo Lugo		**X**	**Económico Personal:** 55 Congreso Americano de Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática Miami por Laboratorio Drugtech, Noviembre 2009. 11 Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica Praga Rep. Checa por Laboratorio AstraZeneca, mayo 2011. 15 Congreso Mundial de		**X**				**Recomendaciones relacionadas con aspectos farmacológicos**

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			Psiquiatría, Buenos Aires Argentina por Abbott, Septiembre 2011. L Congreso Colombiano de Psiquiatría Cartagena Colombia, por Laboratorio Lilly, octubre 2011. 28 Congreso Mundial de Neuropsicofarmacología Estocolmo Suecia, por Abbott, Junio 2012. 3 Congreso Internacional de trastornos bipolares Medellín Colombia, por Glaxo SK, Agosto de 2012.						
Viviana Ordoñez García		**X**	**Económicos personales:** Diplomado en línea actualización en trastorno bipolar Universidad de Argentina, por Glaxo SK, Junio a Dic 2010	**X**					**Se retiró del grupo**
Ángela Liliana Vélez Traslaviña	**X**			**X**					
Álvaro Enrique Arenas Borrero		**X**	**Económicos no personales:** Coordinación de casos clínicos institucionales en los que se reciben refrigerios por parte de laboratorios en AstraZeneca, Abbott, Pfizer. Apoyo 1 caso al mes por 4 meses de cada	**X**					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			semestre.						
Edwin Yair Oliveros Ariza		X	**Económicos Personales:** Maestría financiada por Universidad de San Buenaventura 2011-actualidad.	X					
Maribel Pinilla Alarcón	X			X					
Nathalie Tamayo		X	Trabaja en Clínica Psiquiátrica	X					
Hoover Quitián Reyes. Líder Evaluación Económica	X			X					
Jair Arciniegas Barrera Equipo evaluación económica	X			X					
Natalia Castaño Gamboa Equipo evaluación económica	X			X					
Andrés Leonardo	X			X					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
Acosta Hernández Equipo evaluación económica									
Diego A. Roselli Cock Equipo evaluación económica		X	**Económicos Personales:** Asistencia a Congreso ISPOR mayo 2012, por Pfizer. Asistencia a Congreso Latinoamericano en economía en salud noviembre 2012, por Biomarin. Honorarios por conferencias sobre distintos temas dados por: Baxter, Boehringer-Ingelheim, Grunenthal, Humax, Lafrancol, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur, Zambon. Financiación Proyectos: Errores en UCI por Baxter. Trombolisis en IAM por Boehringer-Ingelheim. Fibrilación auricular por Britos Myers Squibb (BMS). Nutrición en ptes en UCI por Lafrancol. Costo-efectividad trasplante renal por Pfizer Belatacept en trasplante renal por BMS.	X					

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			Antibióticos en endocarditis bacteriana por Novartis. Micosis en UCI por Pfizer. Fingolimid en Esclerosis Múltiple por Novartis. Hiperplasia prostática por GSK. Enoxaparina en reemplazos articulares por Lafrancol.						
Juan David Rueda Equipo evaluación económica		**X**	**Económicos Personales:** Congreso Farmacoeconomía en 2012 Novartis. Congreso Latinoamericano Economía en Salud Pfizer. Congreso Nacional Nutrición 2012 Lafrancol. Congreso Nacional de Farmacoeconomía 2013 Baxter. Capacitación soporte nutricional paciente críticamente enfermo 2012 Lafrancol. Expositor en errores de la administración de medicamentos 2012 Baxter. Médico Rural en la PUJ con apoyo de Lafrancol 2011-2012. Control consumo de cigarrillo en jóvenes fluorización del agua y prohibición de bebidas azucarad por OPS en 2012.	**X**					**Se retiró del grupo**

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Sí		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
			Consultor sobre VIH, Ca próstata y Artritis para Jannsen 2012-Actual. Consultor sobre trasplante renal, fibrilación auricular, artritis reumatoide candidiasis invasiva, infección neumococo para Pfizer 2011-2013. Consultor endocarditis bacteriana para Novartis 2011. Consultor enfermedades huérfanas para Genzyme 2011. Consultor hiperplasia prostática para GSK 2013-actual. Consultor trombolisis en IAM para Boehringer-Ingelheim 2012. Consultor errores en la administración de medicamentos para Baxter 2012. Consultor trasplante renal para BMS 2012-actual.						

Nota: el equipo económico no participa en la formulación de las recomendaciones

Anexo 3.1

Código y formato para la declaración de intereses

1. Código para la declaración de intereses

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses.

Recuerde que por *industria de la salud* se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

Tipos de conflicto de intereses

Se considerará *específico* un interés (de cualquiera de los tipos que se describen a continuación) relacionado de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC. Un interés *inespecífico* es aquel que no se relaciona de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC, pero que puede estar relacionado de manera indirecta por interacciones con el productor, comercializador, usuarios, etc., de dichos productos.

a. Interés económico personal

Involucra el pago de alguna remuneración personal por actividades desarrolladas dentro o para la industria de la salud, por ejemplo:

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

b. Interés económico no personal

Involucra el beneficio o pago que favorece a un departamento u organización en la cual el individuo tiene responsabilidad directiva, sin que éste lo reciba personalmente; por ejemplo:

- Cualquier pago o apoyo por parte de la industria de la salud que beneficie a la organización:
    - Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.
    - Pagos o patrocinios a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.
    - La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría a miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
    - Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.

c. Interés no económico personal

En relación con el tópico en consideración puede incluir lo siguiente, entre otros:

- Una opinión clara por parte del firmante, que se deriva como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de costo-efectividad, de la intervención o producto en evaluación.
- Pronunciamientos públicos previos del firmante, en los cuales haya expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión. Esto se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.
- Riesgo de que las opiniones acerca del producto afecten la reputación del firmante.

d.Interés económico personal de un familiar

Se refiere al interés personal de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho, hijos sobre los que el declarante tenga responsabilidad legal) y se deriva del pago al familiar del firmante; por ejemplo:

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

2. FORMATO PARA LA DECLARACIÓN DE INTERESES

Tenga en cuenta que esta declaración de intereses debe abarcar el periodo comprendido entre abril de 2009 y abril de 2013

En caso de que tenga dudas sobre la pertinencia de la declaración de algún interés personal o no personal, consulte la situación con el líder de la GPC; en caso de que la duda no pueda ser resuelta o involucre al líder, consulte con el *comité independiente de calificación de intereses.*

Por favor complete las siguientes tablas:

Yo, _____, declaro que he leído y comprendo el Código de Declaración Intereses. En el siguiente documento declaro los siguientes intereses con la industria de la salud y aquellas situaciones que podrían afectar mis actuaciones en el proceso al que he sido invitado a participar:

A. Intereses económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas (*inscripciones, becas de viaje, u otros) por parte de la industria de la salud*)					
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud					
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud					
Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación					
He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud					
He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					

A. Intereses económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero *(inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión)*					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

B. Intereses económicos no personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente. *Ejemplo, el departamento u organización recibe :* • *Financiación de formación por la industria de la salud.* • *Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización:* • *Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.* • *Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.* • *La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.* • *Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades para el departamento u organización.* • *Otros:*					

C. Intereses no económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica					
He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia *.					
Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.					
Otros:					

*Comentarios referentes a las recomendaciones derivadas de las Guías de atención Integral que se están desarrollando.

D. Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre					

D. Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero *(inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión).*					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

Modificado de: Pontificia Universidad Javeriana (2012). Evaluación crítica y Recomendaciones de los Grupos Desarrolladores de Guías de la Pontifica Universidad Javeriana a la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDAD: _____

FIRMA: _____

FECHA: _____

Anexo 4

Criterios diagnósticos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) de esquizofrenia

Traducido de: World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. 248 p.

F20 Esquizofrenia

Esta categoría en general incluye las variedades comunes de la esquizofrenia con las variedades menos comunes y los trastornos relacionados.

F20.0 - F20.3. Criterios generales para los tipos de esquizofrenia: paranoide, hebefrénica, catatónica e indiferenciada

G1. Al menos uno de los síndromes, signos o síntomas de la lista 1 o al menos dos de la lista 2 deben estar presentes durante la mayor parte del tiempo de un episodio psicótico de por lo menos un mes de duración (o en algún momento en la mayor parte de los días)

Lista 1 (al menos uno de los siguientes:)

a. Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.
b. Delirios de control, influencia o de pasividad, que claramente se refieren al cuerpo o movimientos de las extremidades o pensamientos específicos, acciones o sensaciones; percepción delirante.
c. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.
d. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles

Lista 2 (o al menos dos de los siguientes:)

a. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad que ocurren todos los días durante al menos un mes y se acompañan de ideas delirantes no estructuradas o fugaces sin contenido afectivo claro, o están acompañados de ideas sobrevaloradas persistentes
b. Neologismos, interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un discurso incoherente o irrelevante.
c. Manifestaciones catatónicas, como la emoción, la postura o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo y estupor.
d. Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (no debidos a la depresión o mediación antipsicótica).

G2. Criterios de exclusión
01) Si hay criterios que dan manía o depresión, los síntomas esquizofrénicos deben haberse presentado antes que los síntomas del humor.
02) El cuadro psicótico no es atribuible a causa orgánica cerebral o a intoxicación, dependencia o abstinencia relacionadas a alcohol u otras drogas.

Comentario: en la evaluación de la presencia de estas experiencias subjetivas anormales y comportamiento, debe tenerse especial cuidado para evitar falsos positivos de las evaluaciones, especialmente donde los modos de expresión y de comportamiento están influenciados culturalmente o está involucrado un nivel de inteligencia subnormal.

Curso longitudinal

- Continuo (sin remisión de los síntomas psicóticos durante el periodo de observación)
- Episódico con desarrollo progresivo de síntomas “negativos” en los intervalos entre los episodios psicóticos.
- Episódico, con síntomas “negativos” persistentes pero no progresivos en los intervalos entre los episodios psicóticos.
- Episódico remitente con remisiones completas o casi completas entre los episodios psicóticos.
- Remisión incompleta.
- Remisión completa o virtualmente completa.
- Otro patrón de curso.
- Curso incierto, periodo de observación muy corto.

F20.0 Esquizofrenia Paranoide

A. Deben cumplirse los criterios generales para esquizofrenia (F20.0 - F20.3) descritos.

B. Los delirios o alucinaciones deben ser prominentes (tales como delirios de persecución, referencia, nacimiento exaltado, misión especial, cambio corporal o celotipias; voces amenazantes o demandantes, alucinaciones olfatorias o gustativas, sensaciones sexuales o corporales de otro tipo)

C. No hay predominio en el cuadro clínico de afecto incongruente o embotado, síntomas catatónicos o lenguaje incoherente. Aunque pueden estar presentes en un grado leve.

F20.1 Esquizofrenia hebefrénica

A. Deben cumplirse los criterios generales para esquizofrenia (F20.0 - F20.3) descritos.

B. Alguno de (1) o (2):

(1) Afecto plano o superficial sostenido o permanente.

(2) Afecto inapropiado o incongruente sostenido o permanente.

C. Alguno de (1) o (2):

(1) Comportamientos sin direccionalidad o desarticulados más que propositivos.

(2) Desorden del pensamiento permanente que se manifiesta por un discurso disgregado, tangencial o incoherente

D. Las alucinaciones o delirios no predominan en el cuadro clínico, aunque pueden estar presentes en un grado leve.

F20.2 Esquizofrenia Catatónica

A. Los criterios generales para esquizofrenia (F20.0 - F20.3) descritos deben cumplirse eventualmente, aunque puede no ser posible inicialmente si el paciente no es comunicativo

B. Por un periodo de por lo menos dos semanas, uno o más de los siguientes comportamientos catatónicos debe ser prominente:

(1) Estupor (disminución marcada en la reactividad ante el ambiente y reducción de los movimientos o actividad espontáneos) o mutismo;

(2) Excitación (actividad motora aparentemente sin propósito, no influenciada por estímulos externos);

(3) Posturas (asume y mantiene voluntariamente posturas inapropiadas o extravagantes);

(4) Negativismo (una resistencia aparentemente sin motivo a todas las instrucciones o intentos de ser movido o realiza movimientos en la dirección opuesta);

(5) Rigidez (mantiene de una postura rígida en contra de los esfuerzos para ser movido)

(6) Flexibilidad cérea (mantiene las extremidades y el cuerpo en posturas impuestas externamente;

(7) Automatismos de comandos (cumplimento automático de instrucciones)

C. Otros posibles precipitantes del comportamiento catatónico deben ser excluidos, incluyendo enfermedades cerebrales y alteraciones.

F20.3 Esquizofrenia indiferenciada

A. Deben cumplirse los criterios generales para esquizofrenia (F20.0 - F20.3) descritos.

B. Alguno de (1) o (2):

(1) Los síntomas son insuficientes para cumplir criterios de cualquiera de los subtipos F20.0, .1, .4, o .5;

(2) Hay muchos síntomas que cumplen los criterios para más de uno de los subtipos mencionados en B (1).

F20.4 Depresión post esquizofrénica

A. Los criterios generales de esquizofrenia descritos (F20.0 - F20.3) deben haberse cumplido en los 12 meses previos, pero no están presentes en este momento.

B. Uno de los criterios generales del primer ítem de la lista 2 (e, f, g o h) debe estar presente.

C. Los síntomas depresivos deben ser suficientemente prolongados, severos y extensos para cumplir al menos con los criterios de un episodio depresivo leve (F32.0).

F20.5 Esquizofrenia residual

A. Los criterios generales de esquizofrenia descritos (F20.0 - F20.3) deben haberse cumplido en algún momento en el pasado, pero no están presentes en este momento.

B. Al menos cuatro de los siguientes síntomas "negativos" ha estado presente a través de los doce meses previos.

(1) Enlentecimiento psicomotor o baja actividad;

(2) Afecto embotado permanente;

(3) Pasividad o falta de iniciativa;

(4) Pobreza de la cantidad o del contenido del lenguaje;

(5) Pobre comunicación no verbal dada por la expresión facial, el contacto visual, la modulación de la voz o la postura;

(6) Pobre ejecución social o autocuidado.

Anexo 5

Reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC

Representantes de pacientes

Gloria Nieto de Cano

Abogada

Presidenta

Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)

Marisol Gómez

Bacterióloga

Miembro

Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)

Gloria Pinto Moreno

Miembro

Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familias (ACPEF)

Reuniones para la socialización y discusión de las recomendaciones

- Primera sesión: 27 de julio de 2013
- Segunda sesión: 25 y 26 de octubre de 2013
- Tercera sesión: 19 y 20 de diciembre de 2013

Los representantes de la asociación colombiana de personas con esquizofrenia y sus familias asistieron a cada una de las reuniones para la socialización y discusión de las recomendaciones realizadas durante el desarrollo de esta guía de práctica clínica. En cada una de las reuniones participaron activamente durante la redacción y la fuerza de las recomendaciones, de igual manera, su propia experiencia fue tenida en cuenta para el balance entre riesgos y beneficios de las diferentes recomendaciones.

Herramienta 1. Formato de reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC

Momento dentro del desarrollo de GPC	Estrategias para la participación de pacientes	Resultado	Incorporación
1. Definición del alcance de una guía de práctica clínica	Consulta y participación	Los representantes de ACPEF fueron invitados a la socialización de alcances y objetivos de las guías de práctica clínica de esquizofrenia.	Se resolvieron las dudas que surgieron acerca de los alcances de la guía de práctica clínica en cuestión y se aclaró porqué ciertos temas no iban a ser cubiertos por dicha guía.
2. Formulación de preguntas	Consulta y participación	Se les consultó a los pacientes acerca del entendimiento e importancia de las preguntas clínicas desarrolladas por los miembros del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG).	Se resolvieron las dudas acerca de la formulación de las preguntas clínicas y acerca de cuáles temas iban a ser tratados en la guía y de qué forma.
3. Identificación y graduación de desenlaces	Participación activa durante la reunión	Los pacientes fueron invitados a participar en la identificación y graduación de los desenlaces de la GPC según la metodología GRADE. En esta reunión se indagó acerca de la percepción de los representantes de la ACPEF sobre los desenlaces planteados por los miembros del GDG. Se insistió en que los representantes manifestaran también desenlaces que para ellos fueran importantes y cuál era el grado de importancia.	Se agregaron los desenlaces que para los miembros de ACPEF eran críticos, adicionales a los presentados por el GDG (por ejemplo, somnolencia como efecto adverso de antipsicóticos). Todos los comentarios sobre los desenlaces de las preguntas fueron incorporados a la GPC.
4. Formulación de recomendaciones	Participación activa en las reuniones de formulación de las recomendaciones	Los representantes de los pacientes participaron activamente de las reuniones de formulación de recomendaciones, mediante su voz y voto. Se les invitó a comentar acerca de los hallazgos de la evidencia que llevaron a la formulación de la recomendación y si estaban conformes con la manera como estas habían sido propuestas, además del entendimiento o dudas que tuvieran al respecto. Se les explico en detalle la forma	Mediante procesos de votación se tuvieron en cuenta la opinión de los pacientes acerca de la formulación de las recomendaciones y su entendimiento. Se tomaron en cuenta sus observaciones acerca de la forma de redacción de las recomendaciones para que fueran entendibles para los diferentes usuarios de la guía. En algunas recomendaciones se hizo el cambio de la fuerza

Momento dentro del desarrollo de GPC	Estrategias para la participación de pacientes	Resultado	Incorporación
		para decidir la fuerza de las recomendaciones y el proceso científico para llegar a ellas. Luego mediante procesos de votación se tuvieron en cuenta las opiniones de los representantes dentro del GDG y adicionalmente se hizo un énfasis particular en la opinión de los representantes de la ACPEF sobre la fuerza de las recomendaciones para, así, finalmente, elaborar las recomendaciones de las preguntas clínicas.	de la misma de acuerdo con los comentarios de los pacientes. Este punto fue muy importante en la pregunta 1 de la guía, sobre los paraclínicos que se deben realizar previos al tratamiento y durante el mismo a los pacientes con esquizofrenia. Los representantes de la ACPEF enfatizaron la importancia para ellos de la realización de estos por parte de los médicos tratantes.
5. Revisión de los documentos preliminares de una guía de práctica clínica	Consulta a los representantes de los pacientes	Previo a cada reunión de socialización de las recomendaciones, se les envió una parte del material a los representantes para que conocieran el proceso de búsqueda de literatura y los resultados y la redacción preliminar de las recomendaciones. Esto se hizo con la idea de fortalecer la discusión durante la formulación y socialización de recomendaciones.	Se decidió incluir las observaciones acerca de la redacción de las recomendaciones para que fueran más entendibles para los pacientes que utilizaran estas guías como métodos de consulta.
6. Construcción del documento de información para pacientes	Consulta y participación activa	Los pacientes fueron invitados a participar de una reunión mediante un grupo focal de los representantes de la ACPEF, con participación de algunos de los miembros del GDG a cargo de la elaboración de un documento para pacientes, con el propósito de tener en cuenta los temas de mayor relevancia para ellos que no hubieran sido considerados previamente. Durante esta reunión surgieron varios temas adicionales a los considerados por el GDG en la elaboración de la guía de	Se decidió incluir la mayoría de las recomendaciones y temas adicionales tratados por los representantes en la guía de pacientes y familiares. Adicionalmente se hizo una explicación de porqué algunos temas no podían ser incluidos ya que no se encontraban dentro del alcance y objetivos de esta guía.

Momento dentro del desarrollo de GPC	Estrategias para la participación de pacientes	Resultado	Incorporación
		pacientes y familiares. Todos los representantes de la ACPEF tuvieron la oportunidad de expresar sus opiniones sobre los diferentes temas tratados en la guía de pacientes y familiares.	

Anexo 6

Matriz de agregación y calificación de opiniones de los procesos de socialización

Se llevaron a cabo dos procesos de socialización: presentación de preguntas clínicas y presentación de recomendaciones. La primera socialización se realizó el 30 de abril de 2013 en la Pontificia Universidad Javeriana. La segunda socialización se realizó el 31 de enero de 2014 en la Pontificia Universidad Javeriana.

Durante las presentaciones se dio un espacio para comentarios, preguntas y sugerencias de los participantes. Adicionalmente se entregaron papeles durante las socializaciones para que los asistentes pudieran escribir sus comentarios. Así mismo, las presentaciones estuvieron disponibles en la página web http://www.alianzacinets.org/ durante los 15 días posteriores a cada una de las socializaciones para recibir comentarios adicionales, sugerencias, preguntas y observaciones de los interesados (particulares, instituciones, tomadores de decisiones, etc.).

El material recogido tanto en las presentaciones como en la página web fue analizado por medio de la matriz de agregación y calificación de opiniones por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) presentada a continuación:

Herramienta 25. Matriz de agregación y calificación de opiniones por el GDG -Respuestas

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y Capitulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión ***
1	Eduardo Leiva-Persona natural	No reporta	Eduardo Leiva, padre de paciente Tel 8617585-Chía	Comentario sobre experiencia personal de los medicamentos más efectivos.	Aporte	Su comentario se encuentra incluido dentro de las preguntas por responder y serán tenidos en cuenta.	
2	Saludarte-Asociación de pacientes	www.saludarte.co	Maritza Barroso maritza.barroso.n@gmail.com 3005603915	Agradecimiento por la realización de las guías. Comentario sobre la injerencia de las empresas farmacéuticas en el desarrollo de la guía. Comentario sobre inclusión de los familiares en el cuidado del paciente con esquizofrenia.	Aporte y comentario negativo	Muchas gracias por su participación en este proceso. Una guía de práctica clínica contiene recomendaciones desarrolladas mediante una metodología rigurosa y sirven para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en este caso para pacientes con esquizofrenia. Con esta metodología se busca dejar de lado sesgos al momento de formular las recomendaciones. Ahora, una vez tengamos las recomendaciones basadas en evidencia clínica, la implementación (o ejecución) pueden modificarse de acuerdo al contexto, a las políticas de salud pública, a la normatividad vigente, y estas decisiones políticas están fuera del alcance de la guía. Es muy interesante su aporte sobre la inclusión de los familiares en el manejo del paciente. Este tema lo abordaremos en las preguntas 9 y 10 sobre las estrategias psicoterapéuticas y psicosociales efectivas y las modalidades terapéuticas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento.	

3	ACPEF – Asociación colombiana de personas con esquizofrenia y sus familias	ACPEF	Diego Alonso Herrera diegoherrerah@outlook.com 3133734905	Comentario sobre acompañamiento de los pacientes desde el inicio de la enfermedad	Aporte	Su comentario se encuentra incluido dentro de las preguntas por responder y serán tenidos en cuenta. Esperamos contar con usted en este proceso.	
4	Persona natural	Independiente	Cristina López Hoyos cristinalpz12@gmail.com 6481444---3108829423	Importancia de la GPC para familiares.	Comentario positivo	Su comentario se encuentra incluido dentro de las preguntas por responder y serán tenidos en cuenta.	
5	Asociación de pacientes	ACPEF	Fernando Augusto Ramírez Valencia materava@gmail.com 3458280	"10000"	No clasificable	Sin respuesta	
6	Asociación colombiana de personas con esquizofrenia y sus familias	ACPEF	Ligia Moreno mligiamr@gmail.com 3202752789	Comentario sobre la importancia y el uso de psicoterapia así como la rehabilitación basada en la comunidad.	Aporte	Los puntos que usted nos plantea serán abordados en esta guía en las preguntas 9 y 10, sobre las estrategias psicoterapéuticas y psicosociales efectivas así como las modalidades terapéuticas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento.	
7	Asociación de pacientes	ACPEF	Marisol Gómez dorisana497@yahoo.es 3158330423	Comentario sobre la necesidad de que el gobierno destine recursos para la consecución de medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia. Comentario sobre los efectos adversos de los medicamentos para el tratamiento de la	Aporte. Comentario positivo	La implementación (o ejecución) de las recomendaciones de la GPC puede implicar cambios en políticas de salud pública, sin embargo estas decisiones políticas están fuera del alcance de la guía, pero sí esperamos que provean las condiciones más favorables para mejorar la atención de las personas con esta enfermedad. Sobre el comentario de la pregunta 6, se tendrán en cuenta los eventos adversos en la fase de mantenimiento para la elección del	

				esquizofrenia.		antipsicótico en la pregunta 7. Sin embargo, dada la multiplicidad de estos efectos y los distintos manejos que tendría cada uno implicaría el desarrollo de varias guías, algunas de las cuales ya están disponibles y otras están curso, por esta razón se priorizaron la evaluación de las intervenciones para los efectos más frecuentes que se presentan en el manejo de fase aguda y que además requieren una intervención inmediata.	
8		ACPEF	Marisol Gómez dorisana497@yahoo.es 3158330423	Comentario sobre la necesidad de estudios paraclínicos para evaluación de los pacientes con esquizofrenia.	Aporte	Se evaluarán los paraclínicos en la pregunta 1 de la GPC. Posterior a esto se tendrán tablas de seguimiento para los pacientes.	
9	Persona natural		Claudia Gordillo 3152512524 claudia.gordilloa@gmail.com	Preguntas sobre el curso de la esquizofrenia.	No clasificable	Una guía de práctica clínica contiene recomendaciones desarrolladas mediante una metodología rigurosa y sirven para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en este caso para pacientes con esquizofrenia. Una vez se expida la guía, los pacientes y los familiares tendrán una versión adaptada de la información contenida en esta, que busca ayudarles a comprender la enfermedad y su tratamiento.	
10	Centro de investigación	Grupo CISNE	Alexi Vallejo	Comentario sobre la pregunta de costo-efectividad y el análisis para antipsicóticos de depósito.	Aporte	La GPC no incluye análisis económico sobre antipsicóticos de depósito, únicamente antipsicóticos orales.	
11	Persona natural	Universidad Javeriana	Consuelo Franky consuelofranky@gmail.com Tel:315-3504483	Comentario sobre experiencia personal con pacientes con esquizofrenia y aportes sobre el uso de psicoterapia.	Aporte	Los puntos que usted plantea se encuentran incluidos en las preguntas 9 y 10 sobre las estrategias psicoterapéuticas y psicosociales efectivas y las modalidades terapéuticas para mejorar los desenlaces en adultos con	

						diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento.	
12	Asociaciones de pacientes	Trabajadora social colegio Distrito Capital	Nubia Janethe Rojas bejane3@gmail.com 3132302787 - 8106841	Comentario sobre experiencia personal con pacientes con esquizofrenia específicamente sobre risperidona.	Comentario positivo	Su punto será tratado en las preguntas 2 y 3 sobre manejo de la fase aguda.	
13	Academia/Universidades	Universidad del Bosque	Belvy Mora Castañeda Tel:3012905899 b.mora.castaneda@gmail.com	Comentario sobre la pregunta de estrategias psicoterapéuticas y psicosociales para el manejo de la esquizofrenia. Aporte de literatura complementaria para la guía.		Su punto será tratado en las preguntas 9 y 10. Se incluyen las referencias adicionales aportadas y serán evaluadas por el grupo desarrollador de la guía.	
13 A	Academia/ Universidades	Universidad del Bosque	Belvy Mora Castañeda	Comentarios durante la sesión de socialización sobre las preguntas 9 y 10.		Preguntas y respuestas realizadas durante la socialización de alcances y objetivos de la guía de esquizofrenia.	
14	Familiar paciente con esquizofrenia	ACPEF	Graciela Tovar graciela3salvador@gmail.com	Comentario sobre experiencia personal con pacientes con esquizofrenia y dudas sobre el funcionamiento social de las personas con esta enfermedad.	Aporte	Muchas gracias por su aporte. Algunas de sus dudas las abordaremos en la preguntas 9 y 10, sobre las estrategias psicoterapéuticas y psicosociales efectivas y las modalidades terapéuticas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento	
15	Terapeuta ocupacional.	Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional	Ana Lindy Moreno analindymoreno@yahoo.es	"Sugiero revisar la nominación del término rehabilitación funcional ya que se había recomendado el de rehabilitación psicosocial"	Corrección	Se corrige el error de digitación en la presentación.	

A continuación se presenta el formato original de los comentarios del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) posterior a la reunión de socialización del 31 de enero de 2014.

Observaciones de guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia

A continuación se describen algunas observaciones metodológicas acerca del documento de recomendaciones para socialización, publicado en la página de la Alianza CINETS.

- Pregunta 1

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que reciben manejo farmacológico con Clozapina deben tener un seguimiento con hemograma así: – Antes de iniciar el tratamiento (como a todos) – Semanal durante los tres primeros meses – Mensual hasta el año – Cada 6 meses a partir de 1 año.

Recomendación: Es necesario registrar la fuerza de esta recomendación.

En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con Clozapina si se evidencia en 3 cuadros hemáticos sucesivos una disminución progresiva realice un hemograma cada 72 horas hasta que el aumente el recuento. Recomendación fuerte.

Recomendación: la frase "una disminución progresiva" es inespecífica, por lo tanto, se sugiere especificar cuáles pueden ser los cambios esperados, aclarando si se hace referencia a la disminución del recuento en una sola línea celular o cualquier disminución en la celularidad del hemograma. El objetivo es que la recomendación sea lo más clara y concisa posible, evitando que se generen malas interpretaciones.

- Preguntas 2 y 3

La prescripción de la Clozapina debe estar condicionada a la posibilidad de realizar el seguimiento hematológico recomendado que incluye la toma y la lectura del estudio. Punto de buena práctica clínica.

Recomendación: teniendo en cuenta que la guía tiene una recomendación fuerte acerca de los pacientes tratados con Clozapina y su necesidad de tener seguimiento con hemograma; la afirmación descrita no corresponde a un punto de buena práctica clínica pues cuenta con evidencia que la soporta. Creemos que esta es una recomendación como tal, soportada en la misma evidencia descrita antes.

- Preguntas 5 y 6

Se recomienda no usar beta-bloqueadores para el manejo de la acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia.

Recomendación: se sugiere que se empleen los términos "no se recomienda usar…", puesto que el uso de la redacción "se recomienda no usar" es ambigua y puede generar confusiones.

Si el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que presenta efectos extrapiramidales que no mejoran a pesar las intervenciones recomendadas (4.5 a 4.8) se recomienda el cambio de antipsicótico.
Recomendación: el "si" del inicio de la oración no es acorde con el resto de la redacción.

- Pregunta 8

Se recomienda no usar antipsicóticos de depósito en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación: se sugiere que se empleen los términos "no se recomienda usar…", puesto que el uso de la redacción "se recomienda no usar" es ambigua y puede generar confusiones.

Se recomienda no usar hospital día en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

Recomendación: se sugiere que se empleen los términos "no se recomienda usar…", puesto que el uso de la redacción "se recomienda no usar" es ambigua y puede generar confusiones.

Recomendación general

Para facilitar la comprensión de los usuarios de la guía consideramos importante incluir los términos se recomienda o se sugiere según la fuerza de la recomendación, tal como lo indica la Guía Metodológica, para todas las recomendaciones generadas en esta guía.

Se recomienda que las recomendaciones contengan la fuerza de la recomendación, y también la calidad de la evidencia.

Atentamente,
Dr. Iván Darío Flórez Gómez.
Médico, Especialista en Pediatría, MSc. Epidemiología Clínica
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Posterior a la evaluación de estos comentarios por parte del grupo desarrollador de la guía, se decidió realizar todos los cambios propuestos por el IETS, en la guía final.

SECCIÓN II

Análisis de costo-efectividad de los antipsicóticos en la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos o la recurrencia y el mantenimiento con menos efectos adversos en Colombia

Resumen

Objetivo: Evaluar la costo-efectividad de los antipsicóticos empleados en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en Colombia.

Métodos: Se construyó un modelo de Markov con un horizonte temporal de cinco años. Los costos fueron llevados a pesos colombianos del 2012 bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud. La efectividad fue medida en años de vida bajo el mismo esquema de tratamiento. Fueron efectuados análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos para establecer si los cambios en las variables del modelo podrían modificar considerablemente los resultados.

Resultados: Entre los antipsicóticos de primera línea, la clozapina es más efectiva y menos costosa que todos los demás. Para los otros antipsicóticos, el haloperidol es el menos costoso y solo superado en efectividad por el aripiprazol que registra una razón de costo-efectividad incremental de $606.069.242.

Conclusiones: La clozapina es una estrategia dominante en primera línea y el haloperidol es la opción más costo-efectiva entre los otros antipsicóticos.

Lista de siglas y abreviaturas

ATC	Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, por sus siglas en inglés
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BPRS	*Brief Psychiatric Rating Scale*
C/E	Razón de costo-efectividad
CEVR	Center for the Evaluation of Value and Risk in Health
COP	Peso colombiano, por sus siglas en inglés
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECC	Ensayo clínico controlado
EE	Evaluación económica
EPS	Entidades promotoras de salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DAP	Disponibilidad a pagar
GAI	Guía de atención integral
GDG	Grupo desarrollador de guía
GM	Guía metodológica (para la elaboración de guías de atención integral, en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano)
GG	Grupo gestor
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
ICER	Razón de costo-efectividad incremental, por sus siglas en inglés
IPC	Índice de Precios al Consumidor
mg	miligramo
PANSS	*Positive and Negative Syndrome Scale*
PECOT+R	Participante, Exposición, Comparación, Desenlace, Tiempo y Recursos
POS	Plan Obligatorio de Salud
RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
Tarifas ISS	Manual de tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social
USD	Dólar de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés
VMI-CFN	Sistema Vademécum Med-Informática - Catálogo Farmacéutico Nacional

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental que ha sido descrita como una de las peores que pueden afectar al ser humano (1)*, debido a que distorsiona la percepción individual y el razonamiento al punto de alterar el comportamiento. Sin embargo,* la combinación de síntomas es única para cada persona que la padece, e influenciada por sus experiencias y circunstancias particulares (2,3).

La mayoría de pacientes con esta patología son diagnosticados durante el inicio de la edad adulta. Antes de presentar el primer episodio agudo de la enfermedad, que se caracteriza por alucinaciones y perturbaciones del comportamiento —como agitación y angustia—, las personas pueden experimentar problemas de memoria y concentración, aislamiento social, comportamientos poco comunes, perturbación de la comunicación, ideas o percepción de experiencias bizarras, pobre higiene personal y pérdida de interés en sus labores cotidianas (3). Estos cambios pueden afectar la capacidad para trabajar o estudiar y deteriorar las relaciones con quienes lo rodean (4,5), lo que *implica una elevada carga económica* (6,7) *.*

Entre el 14 y el 20 % se recupera completamente luego del primer episodio, en los demás la enfermedad adquiere un curso crónico, con una mejoría en los síntomas debido al tratamiento, pero presentando episodios agudos esporádicos (3).

La experiencia de discapacidad de las personas con esquizofrenia no resulta únicamente de los episodios recurrentes o de los síntomas continuos, los efectos secundarios de los tratamientos, el aislamiento social, la pobreza y la falta de hogar también desempeñan un papel importante (5).

En el mundo, la prevalencia de esquizofrenia se encuentra entre 1,4 y 4,6 por cada 1.000, y la tasa de incidencia va de 0,16 a 0,42 por cada 1.000 (8)*;* se encuentra en los primeros lugares de las afecciones de salud que más generan discapacidad. Adicionalmente, la tasa de mortalidad de las personas con esquizofrenia es aproximadamente 50% mayor al de la población general, en parte por el incremento en los casos de suicidio y por el mayor riesgo de sufrir un amplio espectro de problemas de salud que incluyen enfermedades asociadas con el tabaquismo, la obesidad y la diabetes. Las dificultades para acceder a servicios de salud mental también contribuyen a la reducción de la expectativa de vida.

En Colombia se calcula que la tasa de *incidencia es de 0,1 por cada 1.000* (8)*, y para el 2005* (9) *ocupó el puesto 17 en el ranking de carga de enfermedad, con 2,6 años de vida ajustados por calidad (AVAC) perdidos por cada 1.000 personas.*

Las alternativas de tratamiento incluyen siempre el uso de antipsicóticos, bajo supervisión de expertos, que adicionalmente pueden ir acompañados de diversas intervenciones psiquiátricas, psicológicas y psicosociales, en institución hospitalaria o en la comunidad (10).

Si bien existe consenso sobre la necesidad de suministrar tratamiento farmacológico, no es claro cuál antipsicótico debe administrarse, por cuanto las diferencias en efectividad entre ellos no son siempre significativas y cada uno tiene un perfil de efectos secundarios diferente (11).

En razón a lo anterior, como parte de la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia*, se consideró necesario practicar una evaluación económica que estimará la razón de costo-efectividad de los antipsicóticos recomendados.

La presente evaluación económica fue elaborada por el Equipo de Evaluación Económica del Grupo Desarrollador de Guías de la Pontificia Universidad Javeriana, en el marco de la Convocatoria 563 de 2012 de COLCIENCIAS y el Ministerio de la Protección Social.

Priorización de preguntas y recomendaciones

Se efectuó el proceso de priorización sobre las preguntas clínicas evaluadas en la guía, con el fin de definir aquellas en las cuales se podría practicar una evaluación económica. Acorde con los resultados de la revisión de la evidencia económica, y en razón a la experiencia clínica de los miembros del grupo de desarrollo de la GPC, se establecieron cuatro preguntas susceptibles de evaluación económica en Colombia, de las cuales solo una quedó en prioridad alta (tablas 1, 2 y 3).

Tabla 100. Matriz de decisión de realización de evaluación económica (EE)

Pregunta clínica	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
1. ¿Cuáles son los exámenes paraclínicos que se les deben practicar a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia al inicio del tratamiento farmacológico y durante el seguimiento del tratamiento?	No	No es necesario hacer una evaluación económica. Es un interrogante netamente clínico.
2. ¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Sí	Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada.
3. ¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Sí	Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada.
4. ¿Cuál es la intervención farmacológica más efectiva para el manejo de conducta violenta o agitación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?	No	No es factible, dada la poca disponibilidad de información.
5. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para prevenir los efectos adversos agudos más frecuentes (acatisia, distonía, parkinsonismo, somnolencia y aumento de peso) por el uso de los antipsicóticos?	No	La poca disponibilidad de información desestimó su inclusión dentro de las preguntas económicas por evaluar. Adicionalmente, muchos de los casos no diferencian en costos.
6. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento más adecuadas para tratar los efectos adversos agudos (acatisia, distonía, parkinsonismo y aumento de peso) más frecuentes de los antipsicóticos?	No	La poca disponibilidad de información desestimó su inclusión dentro de las preguntas económicas por evaluar. Adicionalmente, muchos de los casos no diferencian en costos.
7. Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuál es el antipsicótico que previene mejor la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia y mantiene al paciente con menos síntomas negativos?	Sí	Existe variabilidad en la práctica clínica en cuanto al antipsicótico utilizado para la fase de mantenimiento e incertidumbre sobre la relación costo-efectividad de cada uno de ellos, y el cambio en la práctica clínica puede tener impacto en términos de salud y del presupuesto del sistema.
8. Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito? ¿Cuál es el más efectivo y seguro?	Sí	Existe variabilidad en la práctica clínica en cuanto al antipsicótico utilizado para la fase de mantenimiento e incertidumbre sobre la relación costo-efectividad de cada uno de ellos, y el cambio en la práctica clínica puede tener impacto en términos de salud y del presupuesto del sistema.

9. ¿Cuáles son las estrategias psicoterapéuticas o psicosociales iniciales efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?	No	No es factible como pregunta económica, la poca disponibilidad de información desestimó su inclusión dentro de las preguntas económicas por evaluar.
10. ¿Cuáles son las modalidades de atención efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?	No	No es factible como pregunta económica, la poca disponibilidad de información desestimó su inclusión dentro de las preguntas económicas por evaluar.
11. ¿Cuáles son las recomendaciones de seguimiento clínico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento?	No	Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica.

Tabla 101. Herramienta 1-E: Priorización de preguntas para EE del GDG

Pregunta	Prioridad	Comentarios
Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuál es el antipsicótico que previene mejor la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia y mantiene al paciente con menos síntomas negativos?	Alta	Hay diferencias apreciables en los costos y efectividad, existe gran incertidumbre sobre la relación de costo efectividad.
Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito? ¿Cuál es el más efectivo y seguro?	Moderada	El equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada dado que no tendría un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.
¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Moderada	El equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada dado que hay poca incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión
¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Moderada	El equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada dado que hay poca variabilidad en la práctica clínica actual.

Tabla 102. Herramienta 2-E: matriz de consenso para priorización de preguntas para realización de evaluación económica.

Pregunta	Grupo	Calificación		
		Alta	Moderada	Baja
Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuál es el antipsicótico que previene mejor la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia y mantiene al paciente con menos síntomas negativos?	Grupo Gestor	X		
	GDG	X		
	Consenso	X		
	Observaciones			
Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable), ¿cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito? ¿Cuál es el más efectivo y seguro?	Grupo Gestor		X	
	GDG		X	
	Consenso		X	
	Observaciones			
¿Cuál es el antipsicótico más efectivo para obtener mejoría y remisión de los síntomas para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Grupo Gestor		X	
	GDG		X	
	Consenso		X	
	Observaciones			
¿Cuál es el antipsicótico más seguro para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en la fase aguda de la enfermedad?	Grupo Gestor		X	
	GDG		X	
	Consenso		X	
	Observaciones			

Pregunta de evaluación económica

Para los pacientes adultos con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) en el sistema de salud colombiano, ¿cuál es la costo-efectividad de los antipsicóticos en la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos o la recurrencia y el mantenimiento con menos efectos adversos?

De acuerdo con el paso 2E de la guía metodológica (GM) para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (12), en la tabla 4 se presenta la pregunta en formato PECOT + R.

Tabla 103. PECOT + R

Participante	Exposición	Comparación	Desenlace	Tiempo	Recursos
Pacientes adultos con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable)	Uso de antipsicóticos: clozapina, amisulpiride, risperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol.	Entre ellos: clozapina, amisulpiride, risperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, haloperidol.	Años de vida en tratamiento de mantenimiento con control de los síntomas y efectos adversos.	Cinco años	Medicamentos, insumos, procedimientos, paraclínicos

Objetivo

Establecer la razón de costo-efectividad del uso de antipsicóticos para la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos o la recurrencia y el mantenimiento con menos efectos adversos.

Revisión de la literatura de evaluaciones económicas

El paso 3E de la GM (revisión sistemática de evaluaciones económicas existentes en la literatura científica) consiste en una revisión de las EE existentes en la literatura.

La búsqueda de literatura económica difiere de las revisiones sistemáticas de evidencia clínica (que evalúan la totalidad de las publicaciones sobre un tema específico), debido a que, al no ser las evaluaciones económicas extrapolables, el objetivo es identificar metodología, modelos, supuestos y posibles dificultades comúnmente presentes en la evaluación de la tecnología sanitaria de interés, para emplear luego esa información como insumo en la conducción de la evaluación económica de novo.

La búsqueda se ejecutó haciendo uso de términos MeSH y sus posibles sinónimos para cada una de las bases de datos recomendadas en la GM, sin delimitaciones de fecha o idioma. En cada una de las bases se construyó una estrategia con tres componentes, el primero correspondiente a la patología, otro que contenía los comparadores y finalmente la delimitación de los resultados, teniendo en cuenta únicamente la literatura económica, como lo proponen Haynes *et al.* (13). No se usaron los filtros de búsqueda de los expertos clínicos, ya que son muy sensibles y el resultado podría prescindir de artículos relevantes para la pregunta económica.

En MEDLINE, mediante el motor de búsqueda PUBMED, se definió la estrategia de búsqueda así: ("Schizophrenia"[Mesh]) AND (("Haloperidol"[Mesh] OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept] OR "aripiprazole" [Supplementary Concept] OR "Clozapine"[Mesh] OR "olanzapine" [Supplementary Concept] OR "quetiapine" [Supplementary Concept] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Sulpiride"[Mesh] OR "ziprasidone" [Supplementary Concept])) AND (cost*[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH:noexp] OR cost benefit analysis*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term] OR health care costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness analysis*[Title/Abstract] OR cost utility analysis*[Title/Abstract])) AND "Schizophrenia"[Mesh].

En CRD (DARE, NHS EED, HTA): Schizophrenia AND (Haloperidol OR Paliperidone OR aripiprazole OR Clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR Risperidone OR ziprasidone) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR cost minimization OR economics OR cost).

En Econlit: Schizophrenia AND (Haloperidol OR Paliperidone OR aripiprazole OR Clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR Risperidone OR ziprasidone) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR cost minimization OR economics OR cost).

En EMBASE: Schizophrenia AND (Haloperidol OR Paliperidone OR aripiprazole OR Clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR Risperidone OR ziprasidone) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR cost minimization OR economics OR cost).

En Scielo: Schizophrenia AND (Haloperidol OR Paliperidone OR aripiprazole OR Clozapine OR olanzapine OR quetiapine OR Risperidone OR ziprasidone) AND (cost-benefit analysis OR cost-effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR cost minimization OR economics OR cost).

Los criterios de inclusión utilizados en la búsqueda de evaluaciones económicas fueron:

- Evaluaciones económicas de costo-efectividad o costo-utilidad.
- Pacientes mayores de edad con diagnóstico de esquizofrenia.
- Comparaciones entre alternativas de tratamiento farmacológico en las que al menos uno de los antipsicóticos evaluados se encuentre presente.

Dentro de los criterios de exclusión se establecieron:

- Estudios de subgrupos (que impliquen combinación con otra patología).
- Intervenciones no farmacológicas en el tratamiento de esquizofrenia.

La última actualización de la búsqueda se efectuó el 10 de julio de 2013, fecha en la que esta arrojó 319 títulos, 240 fueron excluidos porque no cumplieron con los criterios y se revisaron 79 resúmenes, de los cuales 15 cumplieron los criterios de inclusión (figura 1 y tabla 5).

Figura 1. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica

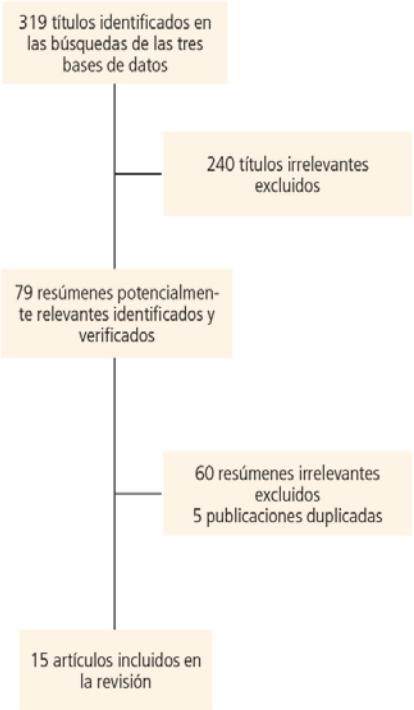


Tabla 104. Estudios de EE identificados para tratamiento con antipsicóticos

Autor (año)	Nombre del artículo	Comentario
Kim K *et al.* (2011) (14)	*Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway.*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
Davies A *et al.* (2008) (15)	*Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK.*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
Bernardo M *et al.* (2007) (16)	*Cost-effectiveness analysis of the prevention of relapse of schizophrenia in the longitudinal study Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS).*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
Tunis SL *et al.* (2006) (17)	*Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial.*	No fue usado porque la población incluía pacientes con trastorno esquizoafectivo.

Autor (año)	Nombre del artículo	Comentario
Revicki D (1999) (18)	*Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia.*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
Palmer C *et al.* (1998) (19)	*A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia.*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
Zhang M *et al.* (1996) (20)	*Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months.*	No fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen.
De Ridder A *et al.* (2009) (21)	*Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach.*	EE completa; seleccionado.
Ascher-Svanum H *et al.* (2011) (22)	*Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia.*	EE completa; seleccionado.
Lindner LM *et al.* (2009) (23)	*Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System.*	EE completa; seleccionado.
Bounthavong M *et al.* (2007) (24)	*Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia.*	EE completa; seleccionado.
Palmer CS *et al.* (2002) (25)	*A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia.*	EE completa; seleccionado.
Hayhurst KP *et al.* (2002) (26)	*The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study.*	EE completa; seleccionado.
Davies A *et al.* (1998) (27)	*Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness.*	EE completa; seleccionado.
Sacristán J *et al.* (1997) (28)	Análisis de costo-efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia en España.	EE completa; seleccionado.

4.1. Resumen de la literatura económica

Dentro de la literatura económica identificada para el grupo de pacientes y antipsicóticos de interés de la GPC, se identificó que las diferentes evaluaciones de costo-efectividad emplean como herramienta metodológica los modelos de decisión analítica, principalmente árboles de decisión y modelos de Markov, tanto determinísticos como probabilísticos, que fueron simulados en diferentes programas informáticos, como TreeAge Pro, SPSS y SMLTREE (16,23-25,27,28).

Los antipsicóticos incluidos en estas evaluaciones son: olanzapina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona, clozapina y haloperidol. Dichas evaluaciones utilizaron como medidas de efectividad diferentes escalas de valoración de estados de salud, como el índice del EQ5D, la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); acompañados por otros indicadores, como años de vida ajustados por calidad (AVAC), hospitalizaciones, número de días en el hospital, recaídas, suicidios, tasa de abandono y variación en los síntomas extrapiramidales (15,19,21-27).

Los análisis de costo-efectividad de los estudios en mención no señalan un único vencedor; por ejemplo, en países escandinavos como Noruega no se encuentra diferencia significativa entre olanzapina y risperidona (14), en Europa occidental resultan costo-efectivos el aripiprazol, la ziprasidona, la clozapina y no se encuentran diferencias entre la risperidona y la olanzapina (15,16,18,21,26).

Los estudios conducidos en Oceanía señalan la risperidona como la tecnología de mayor efectividad y menor costo (27). Mientras que en América del Norte, la olanzapina, clozapina y risperidona se presentan como costo-efectivos (19,20,22,24,25). Por otro lado, en Suramérica, el haloperidol y la risperidona resultan ser los medicamentos de mayor costo-efectividad (23).

Tanta variabilidad y la falta de inclusión de más antipsicóticos en los estudios resaltan la necesidad de hacer una evaluación económica para el contexto colombiano.

De esta manera, en los anexos (1, 2 y 3) se encontrarán las herramientas 5E, 6E y 7E que muestran la información relevante de los estudios seleccionados.

Metodología

5.1. Tipo de evaluación económica

Puesto que los resultados se encuentran en términos de años de vida que corresponden a unidades clínicas naturales, la EE es de tipo costo-efectividad.

5.2. Población objeto de estudio

Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 a 80 años con diagnóstico de esquizofrenia. Esta población excluye pacientes con detección tardía (después de los 60 años) y subgrupos que presenten esquizofrenia en combinación con otra patología, es decir, aquellos con diagnóstico de trastorno bipolar, depresión, distimia, demencia, trastorno esquizoafectivo, trastorno ilusorio inducido o trastornos psicóticos agudos y transitorios.

5.3. Comparadores

Los medicamentos tenidos en cuenta para la evaluación económica se seleccionaron por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos, que hacen parte del grupo desarrollador de la guía (GDG), a partir de la evidencia clínica existente para los antipsicóticos disponibles en Colombia. No se incluyeron en el análisis los medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada porque los expertos no los consideraron convenientes para la fase de mantenimiento de individuos con esquizofrenia.

5.3.1. Alternativas de tratamiento

Los antipsicóticos típicos se caracterizan porque reducen la neurotransmisión dopaminérgica en las cuatro vías de la dopamina al bloquear los receptores de D2, mientras que los antipsicóticos atípicos se caracterizan porque, además de bloquear dichos receptores, también poseen la capacidad de bloquear los receptores de 5HT2A (29).

Los estudios más recientes señalan que algunos de los antipsicóticos de segunda generación son más efectivos que el haloperidol; sin embargo estas diferencias no son sustanciales (30). Leucht *et al.* (30) argumentan que las diferencias se encuentran en el perfil de seguridad, es decir, los efectos adversos que tienen asociados con su uso.

Acorde con la recomendación de la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia*, en la fase de mantenimiento se continuará con el antipsicótico seleccionado en la fase aguda.

La forma farmacéutica de prescripción de antipsicóticos para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia corresponde a tabletas, cápsulas y/o comprimidos, de administración oral, con unas dosis diarias recomendadas para amisulpiride que oscilan entre 50 y 300 miligramos (mg); para aripiprazol se encuentran en un intervalo de 10 a 30 mg; clozapina y quetiapina, de 100 a 400 mg; haloperidol y olanzapina, de 5 a 20 mg; paliperidona, de 6 a 12 mg; risperidona, de 1 a 6 mg, y ziprasidona, de 80 a 160 mg.

Se recomienda que el seguimiento anual de las personas tratadas con antipsicóticos orales en la fase de mantenimiento (a excepción de la clozapina) incluya, además de las consultas de control con medicina general, paraclínicos como glucemia, perfil lipídico, electrocardiograma y cuadro hemático. Respecto a la clozapina, dado que su perfil de seguridad implica que el seguimiento se practique exclusivamente por psiquiatra, adicional al paquete de paraclínicos mencionados es necesario un monitoreo continuo con hemogramas practicados semanalmente durante los primeros tres meses, luego solo uno al mes hasta terminar el primer año de tratamiento, y en adelante cada tres meses. Los medicamentos considerados se presentan en la tabla 6.

Así mismo y acorde a la guía *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia,* se dividirá el análisis en antipsicóticos de primera línea y otros antipsicóticos. Los de primera línea corresponden a clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, amisulpiride; consecuentemente los antipsicóticos listados en el grupo de "otros" son aripiprazol, haloperidol, quetiapina y ziprasidona.

Tabla 105. Medicamentos evaluados

Tratamiento con antipsicóticos		
Nombre genérico del medicamento	**Código anatomo-farmacológico**	**Código administrativo del principio activo**
Clozapina	N05A	H02
Amisulpiride	N05A	L05
Risperidona	N05A	X08
Olanzapina	N05A	H03
Paliperidona	N05A	X08
Quetiapina	N05A	H04
Ziprasidona	N05A	E04
Aripiprazol	N05A	X12
Haloperidol	N05A	D01

5.4. Contexto y Lugar

La evaluación económica se desarrolló para Colombia, cuyo Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) cuenta con un Plan Obligatorio de Salud (POS) que reúne todas las intervenciones sanitarias y medicamentos que son cubiertos por el sistema de aseguramiento. El costo de las tecnologías que no se encuentran en el POS debe ser asumido por los pacientes o, si existe autorización de Comité Técnico Científico (CTC) para el suministro en el caso en particular u orden judicial, puede solicitarse su cobertura al Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) mediante un proceso denominado recobro.

De los antipsicóticos evaluados, haloperidol, clozapina, risperidona y olanzapina se encuentran incluidos en el POS con indicación de esquizofrenia.

5.5. Perspectiva

Si bien la GM recomienda tomar la perspectiva social, esta reconoce la poca disponibilidad de información para conducir las evaluaciones económicas desde dicha perspectiva únicamente (12); teniendo esto en cuenta, la evaluación económica se practicó bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) o tercero pagador.

5.6. Horizonte temporal

El objetivo del modelo es determinar la razón de costo-efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia en fase de mantenimiento, y en tanto la esquizofrenia es una patología que no tiene cura, el horizonte temporal se delimitó a cinco años, debido a que los expertos clínicos señalan que es un periodo suficiente para determinar el curso de la enfermedad.

5.7. Efectividad

La esquizofrenia es una enfermedad incurable. Los antipsicóticos son empleados para el tratamiento de los eventos agudos, prevención de las recaídas, tratamiento de emergencia de los trastornos del comportamiento (tranquilizar) y la reducción de los síntomas.

Debido a que durante el seguimiento el personal médico decide se continúa con el mismo antipsicótico realizando el balance entre efectividad (prevención de recaídas) y seguridad (perfil de efectos adversos) para cada paciente en particular, un mayor número de recaídas no necesariamente significaría el fracaso del tratamiento.

En consecuencia, la decisión del médico tratante de mantener al paciente con el mismo antipsicótico es el mejor indicador de éxito terapéutico. De acuerdo con esto, la efectividad de cada antipsicótico, en términos del modelo, se midió empleando el número de años de vida bajo el mismo esquema de tratamiento.

A continuación se presenta la herramienta 4-E que compila la información ya expuesta:

Tabla 106. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE

Define y justifica la perspectiva
Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) o tercero pagador. Si bien la GM recomienda tomar la perspectiva social, esta reconoce la poca disponibilidad de información, razón por la cual se optó por esta perspectiva
Define grupos y subgrupos de pacientes y justifique su elección
Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 a 80 años con diagnóstico de esquizofrenia, excluyendo pacientes con detección tardía (después de los 60 años) y subgrupos que presenten esquizofrenia en combinación con otra patología. La selección se determinó por el alcance de la guía.
Define el ámbito de atención

Consulta externa (medicina general y especializada y las realizadas por otros profesionales de la salud) y hospitalario
Define horizonte temporal y justifica su elección
El horizonte temporal se delimitó a cinco años, debido a que los expertos clínicos señalan que es un periodo suficiente para determinar el curso de la enfermedad.
Define alcance de las comparaciones, tipo de EE y justifica su elección
El estudio es de nivel meso, dado que está orientado a guiar las decisiones del SGSS, la determinación de inclusión de medicamentos en el POS. Puesto que los resultados se encuentran en términos de años de vida que corresponden a unidades clínicas naturales, la EE es de tipo costo-efectividad.
Define desenlaces
Años de vida en tratamiento de mantenimiento con control de los síntomas y efectos adversos.
Define y describe las alternativas de tratamiento o intervención y justifica su elección o exclusión
Los medicamentos tenidos en cuenta para la evaluación económica se seleccionaron por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos, que hacen parte del grupo desarrollador de la guía (GDG), a partir de la evidencia clínica existente para los antipsicóticos disponibles en Colombia. No se incluyeron en el análisis los medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada porque los expertos no los consideraron convenientes para la fase de mantenimiento de individuos con esquizofrenia.

5.7.1. Información sobre efectividad y seguridad

Los datos que hacen referencia a los resultados relevantes en salud fueron recolectados de los metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos controlados, revisados y calificados como de buena y alta calidad por el Grupo de Desarrollador de la Guía (GDG). Las siguientes tablas (8 a la 16) resumen los datos empleados:

Tabla 107. Probabilidad de efectividad y seguridad con amisulpiride

Amisulpiride	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia
Recaída	22,22%	9,60%	27,77%	Kishimoto *et al.* 2013 (31)
Adherencia	41,43%	31,07%	51,79%	Lecrubier *et al.* 2006 (32)
Parkinsonismo	17,02%	12,77%	21,28%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Acatisia	15,96%	14,30%	19,95%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Distonía	3,19%	2,39%	3,99%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Diabetes	0,33%	0,25%	0,41%	Nielsen J *et al.* 2010 (34)
Obesidad/ aumento de peso	43,06%	32,29%	53,82%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)

Tabla 108. Probabilidad de efectividad y seguridad con aripiprazol

Aripiprazol	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia
Recaída	17,12%	12,84%	23,00%	Kishimoto *et al.* 2013 (31)
Adherencia	54,12%	36,88%	64,85%	Cutler *et al.* 2006 (35)
Parkinsonismo	7,78%	5,83%	11,40%	Khanna P *et al.* 2013 (36)
Acatisia	6,10%	2,00%	13,60%	Khanna P *et al.* 2013 (36)
Distonía	1,98%	1,48%	3,00%	Khanna P *et al.* 2013 (36)
Diabetes	7,50%	5,62%	31,90%	Nielsen J *et al.* 2010 (34)
Obesidad/ Aumento de peso	26,04%	2,00%	32,55%	McQuade RD *et al.* 2004 (37)

Tabla 109. Probabilidad de efectividad y seguridad con clozapina

Clozapina	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia
Recaída	13,77%	12,00%	16,91%	Kishimoto *et al.* 2013 (31)
Adherencia	57,00%	55,40%	58,90%	Rosenheck *et al.* 1997 (38)
Parkinsonismo	27,42%	20,25%	37,00%	Tollefson GD *et al.* 2001 (39)
Acatisia	11,30%	2,60%	14,12%	Tollefson GD *et al.* 2001 (39)
Distonía	7,00%	5,25%	8,75%	Lieberman *et al.* 2003 (40)
Diabetes	11,70%	3,97%	14,62%	Nielsen J *et al.* 2010 (34)
Obesidad/ Aumento de peso	12,60%	6,67%	37,21%	Graham CN *et al.* 2012 (41)

Tabla 110. Probabilidad de efectividad y seguridad con haloperidol

Haloperidol	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia[34]
Recaída	20,11%	3,29%	41,20%	Rosenheck R *et al.* 2003; Sacristán JA *et al.* 1997; Kane et al 2006; Lindner LM *et al.* 2009; Edwards NC *et al.* 2005; Kahn RS *et al.* 2008; Csernansky JG *et al.* 2002; de Sena EP *et al.* 2003 (23,33,42-45)
Adherencia	43,70%	32,78%	54,63%	Gaebel *et al.* 2007 (46)
Parkinsonismo	34,25%	3,97%	54,80%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Acatisia	21,71%	1,00%	51,20%	Kahn RS *et al.* 2008; Keefe *et al.* 2006; Kane *et al.* 2006 (33,42,47)
Distonía	1,37%	0,35%	1,71%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Diabetes	1,59%	1,20%	1,99%	Sacchetti E *et al.* 2005 (48)
Obesidad/Aumento de peso	22,66%	2,10%	53,49%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)

Tabla 111. Probabilidad de efectividad y seguridad con olanzapina

Olanzapina	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia[35]
Recaída	25,25%	2,35%	34,30%	Kishimoto *et al.* 2013(31)
Adherencia	40,30%	20,00%	60,00%	Keefe *et al.* 2006 (47)
Parkinsonismo	6,19%	1,70%	28,00%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Acatisia	9,55%	2,40%	33,30%	Kahn RS *et al.* 2008; Keefe *et al.* 2006 (33,47)
Distonía	0,00%			Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Diabetes	27,70%	20,77%	40,50%	Edwards NC *et al.* 2005a (49)
Obesidad/ Aumento de peso	46,61%	13,80%	85,54%	Keefe *et al.* 2006; Kahn RS *et al.* 2008; Graham CN *et al.* 2012 (33,41,47)

[34] Cuando se seleccionaron varios estudios, la probabilidad se extrajo de un promedio entre la información informada en cada uno.

[35] Cuando se seleccionaron varios estudios, la probabilidad se extrajo de un promedio entre la información informada en cada uno.

Tabla 112. Probabilidad de efectividad y seguridad con paliperidona

Paliperidona	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia
Recaída	33,00%	24,70%	41,25%	Mehnert A *et al.* 2012(50)
Adherencia	52,90%	39,68%	66,30%	Mehnert A *et al.* 2012 (50)
Parkinsonismo	0,90%	0,68%	1,13%	Coppola D *et al.* 2012 (51)
Acatisia	13,90%	10,43%	17,38%	Coppola D *et al.* 2012 (51)
Distonía	0,90%	0,68%	1,13%	Coppola D *et al.* 2012 (51)
Diabetes	1,60%	1,22%	2,00%	Mehnert A *et al.* 2012 (50)
Obesidad/ Aumento de peso	1,60%	1,22%	20,00%	Mehnert A *et al.* 2012 (50)

Tabla 113. Probabilidad de efectividad y seguridad con quetiapina

Quetiapina	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia[36]
Recaída	50,00%	37,50%	62,50%	Kishimoto *et al.* 2013 (31)
Adherencia	50,96%	20,00%	57,40%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Parkinsonismo	10,59%	7,94%	13,24%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Acatisia	12,94%	1,98%	16,17%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Distonía	1,18%	0,88%	1,47%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Diabetes	15,00%	11,25%	40,20%	Edwards NC *et al.* 2005a (49)
Obesidad/ Aumento de peso	42,23%	26,73%	45,45%	Chen *et al.* 2010; Kahn RS *et al.* 2008 (33,52)

Tabla 114. Probabilidad de efectividad y seguridad con risperidona

Risperidona	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia‡
Recaída	37,19%	2,35%	46,48%	Lindner LM *et al.* 2009; Cooper D *et al.* 2008; Edwards NC *et al.* 2005; Graham CN *et al.* 2012; Crespo-Facorro *et al.* 2006; Csernansky JG *et al.* 2002 (23,41,43,44,53,54)
Adherencia	47,30%	5,60%	65,80%	Tran *et al.* 1997 (55)
Parkinsonismo	6,00%	2,00%	32,40%	Tran *et al.* 1997 (55)
Acatisia	12,70%	0,62%	31,60%	Keefe *et al.* 2006 (47)
Distonía	5,05%	0,34%	6,31%	Potkin *et al.* 2003 (56)
Diabetes	16,60%	8,15%	20,75%	Nielsen J *et al.* 2010 (34)
Obesidad/Aum	16,20%	5,90%	47,27%	Keefe *et al.* 2006; Graham CN *et al.* 2012;

[36] Cuando se seleccionaron varios estudios, la probabilidad se extrajo de un promedio entre la información informada en cada uno.

ento de peso				Edwards NC *et al.* 2005ª (41,47,49)

Tabla 115. Probabilidad de efectividad y seguridad con ziprasidona

Ziprasidona	Probabilidad	Valor mínimo	Valor máximo	Referencia‡
Recaída	17,65%	3,50%	25,30%	Kishimoto *et al.* 2013 (31)
Adherencia	62,20%	20,00%	77,75%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Parkinsonismo	16,18%	12,13%	20,22%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Acatisia	19,04%	7,60%	27,94%	Kahn RS *et al.* 2008; Arato M *et al.* 2002 (33,57)
Distonía aguda	1,18%	0,88%	1,47%	Kahn RS *et al.* 2008 (33)
Diabetes	6,50%	4,87%	36,10%	Nielsen J *et al.* 2010 (34)
Obesidad/ Aumento de peso	37,21%	1,85%	46,51%	Graham CN *et al.* 2012; Kahn RS *et al.* 2008 (33,41)

Las tasas y probabilidades informadas en periodos diferentes al ciclo del modelo fueron transformadas con el fin de homogeneizar su temporalidad. La transformación consistió en:

$$r = -[\ln(1-p)]/t,$$
$$p = 1 - e^{-rt},$$

Donde,

p = Probabilidad

r = Tasa

t = Periodo

5.7.2 *Información sobre utilidades*

El tipo de evaluación económica no corresponde a costo-utilidad, debido a que para Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general frente a los estados de salud considerados en esta guía.

Sin embargo, en la literatura se evidencia que, posiblemente, la mayor diferencia entre los antipsicóticos es su perfil de efectos adversos, cada uno de los cuales afecta el bienestar de las personas con esquizofrenia de manera diferente. Por ello, como parte del análisis se practicó un ejercicio de

aproximación acudiendo a ponderaciones de utilidad construidas para otras naciones y publicadas en estudios relevantes.

Para ello, se realizó una búsqueda en el registro "The Cost-Effectiveness Analysis Registry", del Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR) perteneciente al Instituto para la Investigación Clínica y Estudios de Política Sanitaria (conocido como el Tufts Medical Center). Esta base fue seleccionada porque en ella se encuentran estudios de costo-utilidad que han derivado de un proceso de revisión sistemático, es una fuente que compila las utilidades para diferentes enfermedades en un sólo recurso y califica los artículos de los cuales se han extraído las utilidades, de manera tal que se puede garantizar un mínimo de calidad en la información. En este se encontraron 18 artículos que informan utilidades sobre 58 diferentes estados de salud en esquizofrenia (tabla 17).

Tabla 116. Utilidades extraídas de la literatura

Utilidad	Estado	Referencia[37]
0,69	Acatisia	McIntyre *et al.* 2010 (58)
0,75	Diabetes	Davies *et al.* 2008; Heeg *et al.* 2008; Furiak *et al.* 2011; Kasteng *et al.* 2011; Mehnert *et al.* 2012; Ascher-Svanum *et al.* 2012; McIntyre *et al.* 2010 (50, 58-63)
0,888	Distonía o síntomas extrapiramidales	Ascher-Svanum *et al.* 2012 (63)
0,71	Aumento de peso/Obesidad	McIntyre 2010 (58)
0,68	Pseudoparkinsonismo/Parkinsonismo	McIntyre *et al.* 2010 (58)

Con el fin de validar los valores de las utilidades relacionadas con la esquizofrenia y los efectos adversos que causan los antipsicóticos que se encontraron en la literatura, se llevó a cabo un grupo focal con psiquiatras, personas con esquizofrenia y representantes de asociaciones de familiares, en el que se utilizó un instrumento de recolección de información basado en escalas visuales análogas, metodología usualmente empleada en ese tipo de estudios (12,64,65).

En dichas escalas se pidió a los participantes valorar los efectos adversos ocasionados por los medicamentos usados para tratar la esquizofrenia y clasificar el estado de sus utilidades para los eventos de recaída, hospitalizaciones y el padecer la enfermedad.

[37] Cuando se seleccionaron varios estudios, la probabilidad se extrajo de un promedio entre la información suministrada en cada uno.

Posteriormente, se calcularon las medias y medianas sobre los valores obtenidos y los valores fueron contrastados con las utilidades encontradas en la literatura. Los resultados del ejercicio indicaron que, si bien la valoración de los estados es diferente, el ordenamiento de las preferencias que se construye a partir de estos no diverge de manera significativa.

Por ejemplo, se encontró que los participantes del ejercicio penalizan más el hecho de padecer esquizofrenia que en los estudios internacionales, esto puede deberse a que las condiciones culturales, económicas y de seguridad social en Colombia no son equiparables a las de países como Inglaterra, Noruega, Estados Unidos y Canadá, de donde proviene la mayoría de estudios.

5.8 Uso de recursos y costos

En la estimación de costos se partió de la identificación y cuantificación de los eventos generadores de costos, posteriormente se llevó a cabo su valoración. Todos los valores monetarios empleados en el modelo fueron llevados a pesos colombianos del 2012 utilizando la inflación acumulada.

5.8.1. Fuentes del consumo de recursos y costos

5.8.1.1. Medicamentos

El valor monetario de los medicamentos fue consultado en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de 2012; sin embargo, este sistema presenta inconsistencias relacionadas con ventas realizadas a precio cero. Adicionalmente el rango entre los precios de un medicamento de una misma presentación puede ser muy amplio, lo que dificulta el análisis de resultados de la EE (66). Por esta razón, la información fue validada con el Sistema Vademécum Med-Informática - Catálogo Farmacéutico Nacional (Sistema VMI-CFN), desarrollado por el Observatorio del Medicamento. Este sistema de información compila datos del SISMED, otras fuentes de información oficiales y datos consultados a grupos de interés del sector farmacéutico.

La estimación de costos de cada medicamento refleja el costo por miligramo ponderado por la participación de mercado.

5.8.1.2. Procedimientos

El sistema contempla en el pago de procedimientos los honorarios del personal médico, el uso de instalaciones y los demás costos asociados. Se empleó el manual tarifario del ISS 2001 ajustado al 35%, tomando valores entre el 25 y 48% para el análisis de sensibilidad. Las variaciones porcentuales y los valores para el análisis de sensibilidad en mención se extrajeron de un consenso informal conducido por el GDG de la Pontificia Universidad Javeriana, con prestadores de servicios de salud del país.

5.8.1.3. Insumos

En cuanto la información de insumos no se localiza en ninguna fuente de información oficial para la identificación de estos costos, el GDG recurrió a valores consignados en las facturas de pacientes con esquizofrenia tratados en cuatro instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá. Para los análisis de sensibilidad se utilizaron los valores mínimos y máximos informados en las facturas.

5.8.2 *Identificación de recursos*

El análisis de costos de los tratamientos incluidos en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos asociados con cada una de las alternativas de tratamientos por comparar.

Para la estimación de la cantidad y valoración de estos recursos se recurrió a consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía), y a consulta de registros de facturas cobradas en la atención de pacientes admitidos a tres instituciones hospitalarias de Bogotá por esquizofrenia. Puesto que la EE se practicó bajo la perspectiva del sistema de salud, solo se tuvieron en cuenta los costos médicos directos.

Se partió de la definición de un caso típico construido por un consenso informal de expertos del GDG, quienes concertaron las dosis recomendadas para cada medicamento en la fase de mantenimiento, los exámenes regulares que se les deben tomar a los pacientes de acuerdo con el antipsicótico administrado e insumos empleados durante una recaída. Conjuntamente, y con el fin de identificar y medir los recursos por costear de la atención hospitalaria, se consultaron facturas de pacientes diagnosticados con esquizofrenia en cuatro instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá. Una de ellas es un hospital universitario de alto nivel de complejidad que cuenta con una unidad de salud mental, y las otras tres son instituciones hospitalarias especializadas en la atención de pacientes psiquiátricos. Dichas entidades se consideraron como significativas y pertinentes para ser consultadas, dado que atienden pacientes con la patología en mención, remitidos de diferentes entidades promotoras de salud.

Seguido a esto, se determinó la distribución del uso de recursos y frecuencias de intervención; luego, se seleccionaron los procedimientos que, dada la evidencia, son los que más se aplican a un paciente durante una recaída, los cuales se seleccionaron para costear el desenlace de recaída. Dichos datos fueron validados por un consenso de expertos.

5.8.3 Consumo de recursos

Para la fase de mantenimiento, los costos de mantenimiento para cada uno de los antipsicóticos son similares, a excepción de la clozapina, cuyo perfil de seguridad implica que solo un psiquiatra puede prescribirla y se requiere un mayor número paraclínicos. Los procedimientos, medicamentos y consultas para la fase de mantenimiento se resumen en la tabla 18.

Tabla 117. Dosis de los medicamentos para la fase de mantenimiento

Tratamiento con antipsicóticos				
Nombre genérico del medicamento	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Dosis diaria promedio (mg)**	**Porcentaje de uso**
Clozapina	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	200	100%
Amisulpiride	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	200	100%
Risperidona	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	4	100%
Olanzapina	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	10	100%
Paliperidona	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	6	100%
Quetiapina	Incluye todas las concentraciones	Incluye todas las formas farmacéuticas.	200	100%

Ziprasidona	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	80	100%
Aripiprazol	Incluye todas las concentraciones	Incluye todas las formas farmacéuticas.	15	100%
Haloperidol	Incluye todas las concentraciones	Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, cápsula.	5	100%

Todos los medicamentos tienen un porcentaje de uso del 100% debido a que cada antipsicótico se modeló con una cohorte independiente.

Tabla 118. Número de consultas y procedimientos en la fase de mantenimiento

Consultas y procedimientos para antipsicóticos diferentes a Clozapina			
Procedimientos	**Mantenimiento anual con cualquier antipsicótico menos clozapina**	**Porcentaje de uso**	
Consulta con medicina general	2	100%	
Glucemia	2	100%	
Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)	2	100%	
Electrocardiograma	1	100%	
Cuadro hemático	2	100%	
Consultas y procedimientos para Clozapina			
Procedimientos	**Primer año**	**Después del primer año**	**Porcentaje de uso**
Consulta con medicina especializada	21	4	100%
Glucemia	2	2	100%
Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)	2	2	100%
Electrocardiograma	1	1	100%
Cuadro hemático	21	4	100%

Dado que cada uno se modeló por separado, la tabla 19 muestra el 100% de porcentaje de uso porque corresponde al tratamiento estándar que debe realizarse a todos los pacientes en mantenimiento.

Por otra parte, para la recaída los costos directos de hospitalización del paciente se calcularon multiplicando el número de días promedio de servicio por el costo por día de cada unidad promedio de consultas, estancia, medicamentos y antipsicóticos, de estos dos últimos se calcularon las dosis diarias promedio de acuerdo con la opinión de los expertos. En cuanto a los paraclínicos durante los 15 días de estancia promedio, a los pacientes únicamente se les practica una vez esta clase de procedimientos (tabla 20).

Tabla 119. Caso tipo de una recaída

Categorías	Nombre	Cantidad
Antipsicóticos	Clozapina	200 mg día
Medicamentos	Lorazepam	10 mg día
	Clonazepam	20 mg día
	Ácido valproico	60 mg día
Insumos	Jeringa	2
Estancia	Habitación bipersonal	15
Consultas	Consulta de control	15
	Cuidado (manejo) intrahospitalario por medicina especializada	2
	Psicoterapia	9
Paraclínicos	Nitrógeno ureico	1
	Hemograma	1
	Glucosa en suero u otro fluido diferente a la orina	1
	Creatinina en suero, orina u otros	1
	Hormona estimulante del tiroides	1
	Transaminasa TGP	1
	Transaminasa TGO	1

Únicamente se tuvieron en cuenta los efectos adversos para los cuales la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia* da recomendación de tratamiento. Los medicamentos y procedimientos se encuentran detallados en la tabla 21.

Tabla 120. Tratamiento de los eventos adversos

Evento adverso	Recomendaciones	Cantidad
Acatisia	Lorazepam	3 mg día
Distonía	Biperideno	4 mg día
Parkinsonismo	Biperideno o	3 mg día

Evento adverso	Recomendaciones	Cantidad
	difenhidramina	50 mg día
Aumento de peso	Consulta de control o de seguimiento por nutrición y dietética	1 anual

5.8.3.1. Valoración del consumo de recursos

Los valores de los procedimientos se consultaron en el manual tarifario del ISS 2001 (tablas 22-24); mientras que el de los medicamentos se extrajo del SISMED 2012 y el sistema VMI-CFN (tablas 25 y 26).

Tabla 121. Costos de procedimientos y consultas para la fase de mantenimiento

Procedimiento o consulta	Base (ISS + 35%)	Mínimo (ISS + 25%)	Máximo (ISS + 48%)	Descripción
Consulta medicina especializada	$16.889	$15.638	$18.515	CUPS 890302
Consulta con medicina general	$11.819	$10.944	$12.957	CUPS 890301
Glucemia	$4.219	$3.906	$4.625	CUPS 903840
Colesterol total	$5.960	$5.519	$6.534	CUPS 903818
Triglicéridos	$6.980	$6.463	$7.652	CUPS 903868
Electrocardiograma	$61.563	$57.003	$67.492	Valor promediado entre los CUPS 895101 y 895201
LDL	$7.445	$6.894	$8.162	CUPS 903816
HDL	$7.445	$6.894	$8.162	CUPS 903815
Cuadro hemático	$14.870	$13.769	$16.302	CUPS 902210

Tabla 122. Costos de procedimientos y consultas para el caso tipo de recaída

Procedimiento o consulta	Base (ISS + 35%)	Mínimo (ISS + 25%)	Máximo (ISS + 48%)	Descripción
Habitación bipersonal	$68.273	$63.216	$74.847	Valor promediado entre los CUPS (S12721 y S12711)
Consulta de control	$16.889	$15.638	$18.515	CUPS 890202
Medicina especializada	$20.378	$18.869	$22.341	CUPS 890602
Psicoterapia	$21.573	$19.975	$23.650	Valor promediado entre los CUPS (943101 y 944201) del ISS + 35%

Procedimiento o consulta	Base (ISS + 35%)	Mínimo (ISS + 25%)	Máximo (ISS + 48%)	Descripción
Nitrógeno ureico	$4.948	$4.581	$5.424	Valor promediado entre los CUPS (903856 y 903857) del ISS + 35%
Cuadro hemático	$14.870	$13.769	$16.302	CUPS 902210
Glucemia	$4.219	$3.906	$4.625	CUPS 903840
Creatinina	$4.178	$3.869	$4.581	CUPS 903825
TSH	$32.387	$29.988	$35.505	CUPS 904902
TGP	$6.116	$5.663	$6.704	CUPS 903866
TGO	$6.116	$5.663	$6.704	CUPS 903867

Tabla 123. Costos de consultas para tratar los efectos adversos

Consulta	Base (ISS + 35%)	Mínimo (ISS + 25%)	Máximo (ISS +48%)	Descripción
Nutrición y dietética	$7.398	$6.850	$8.110	CUPS 890306

En los registros del SISMED y el sistema VMI-CFN se encuentran múltiples precios para el mismo medicamento y presentación, las tablas 25 y 26 muestran el valor calculado para cada caso.

Tabla 124. Precio unitario ponderado de los antipsicóticos

Antipsicótico	Unidad	Valor ($)	Valor mínimo ($)	Valor Máximo ($)
Amisulpiride	mg	52	38	72
Aripiprazol	mg	352	116	731
Clozapina	mg	1	0,3	43
Haloperidol	mg	23	14	33
Olanzapina	mg	709	13	1.972
Paliperidona	mg	1. 179	254	1.441
Quetiapina	mg	15	0,1	30
Risperidona	mg	842	69	3.592
Ziprasidona	mg	76	58	95

Fuente: SISMED y sistema VMI-CFN. Precio ponderado, canal institucional.

Tabla 125. Precio unitario ponderado de los medicamentos

Medicamentos	Unidad	Valor ($)
Ácido valproico	mg	0,23
Lorazepam	mg	92,60
Clonazepam	mg	141,87
Biperideno	mg	18,23
Difenhidramina	mg	0,05

Fuente: SISMED y sistema VMI-CFN. Precio ponderado, canal institucional.

Con base en la información previa se obtuvo el precio anual del tratamiento con antipsicóticos; en la tabla 27 se detalla.

Tabla 126. Precio anual del tratamiento con antipsicóticos

Antipsicótico	Valor anual base ($)	Valor anual mínimo ($)	Valor anual máximo ($)
Amisulpiride	3.764.501	2.780.873	5.248.064
Aripiprazol	1.929.895	783.011	4.175.304
Clozapina	73.956	25.269	3.133.942
Haloperidol	41.693	25.782	60.158
Olanzapina	2.588.195	47.267	7.197.468
Paliperidona	2.581.869	555.346	3.154.796
Quetiapina	1.075.660	10.173	2.191.468
Risperidona	1.229.971	100.741	5.244.484
Ziprasidona	2.207.970	1.698.282	2.774.706

En lo que respecta al costo de la diabetes como evento adverso, se empleó el valor enunciado por Tamayo (67), quien a la fecha realizó una revisión sistemática para el caso colombiano respecto a los costos asociados a la diabetes *mellitus*, encontrando el valor referente estimado por la Organización Mundial de la Salud. Este valor fue ajustado a 2012 con base en el índice de precios al consumidor (IPC) y la tasa de cambio de 2012 (1 USD = 2087,42 COP) (tabla 28).

Tabla 127. Costo anual de la diabetes

Costo al año 2000 en USD	Tasa de cambio para el 2000	Conversión al 2000	IPC para el 2000	IPC para el 2012	Costo a precios de 2012
$ 422	$ 2. 087,42	$ 880. 891	61,99	111,82	$1. 588. 986

Fuente: cálculo de los autores a partir de información consultada en el Banco de la República y el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)

5.9 Tasa de descuento

Dado que el horizonte de tiempo es superior a un año se descontaron los resultados clínicos y los costos futuros a una misma tasa constante de 3% anual, adicionalmente se realizó el análisis de sensibilidad con tasas de 0, 3 y 5%.

5.10 Modelamiento

Para evaluar la costo-efectividad de los antipsicóticos posibles en la prevención de la exacerbación de los síntomas psicóticos o la recurrencia y el mantenimiento con menos efectos adversos, se practicó un análisis de costo-efectividad basado en un modelo de Markov, diseñado para operar por ciclos anuales. Esta periodicidad se planteó con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de nueve antipsicóticos y los costos asociados con cada uno de los tratamientos en los pacientes mayores de edad 18 años con esquizofrenia.

La cadena de Markov fue elaborada por el grupo de evaluación económica para la guía y se validó por un consenso de expertos, en tanto los modelos encontrados en la literatura no se ajustan a la pregunta específica de la guía.

El modelo se construyó y programó en Microsoft Excel®. Se incorporaron datos específicos para los medicamentos incluidos, así como datos para Colombia respecto al consumo de recursos, incluyendo los relacionados con las consecuencias del tratamiento, y costos asociados con el tratamiento no farmacológico, el tratamiento hospitalario y la comercialización de los medicamentos.

El modelo considera el curso completo de tratamiento para la fase de mantenimiento con cuatro estados: mantenimiento, abandono, cambio de antipsicótico y muerte; los dos últimos son absorbentes.

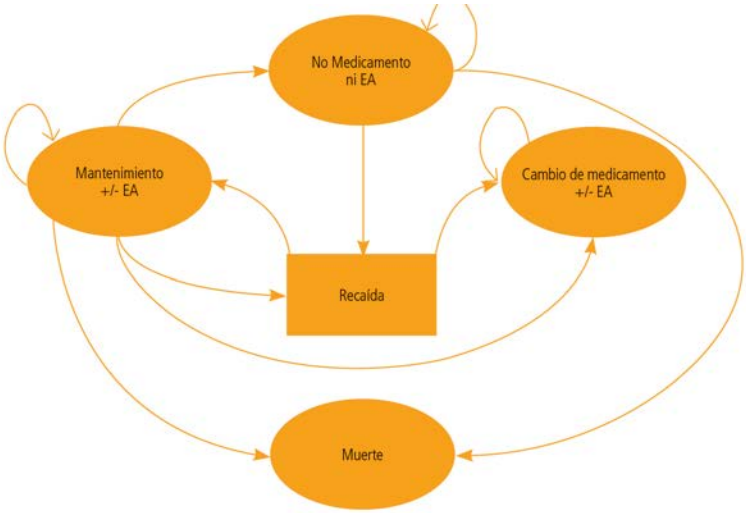
En el estado de 'mantenimiento' es posible que se presenten eventos adversos asociados con el antipsicótico y la transición puede darse hacia los tres estados restantes. La persona puede abandonar el tratamiento por cualquier causa (adherencia), cambiar de antipsicótico si el personal médico lo considera necesario o morir.

El estado de 'abandono' implica un incremento en la probabilidad de recaída, caso en el que los profesionales en salud decidirán, luego del tratamiento de la fase aguda, si mantener el mismo antipsicótico (regresar al estado 'mantenimiento') o cambiarlo (pasar el estado 'cambio de antipsicótico'). También es posible morir.

El estado 'cambio de antipsicótico' se planteó como absorbente debido a que no es posible determinar de manera plausible cuál será el curso del tratamiento si se decide emplear otro antipsicótico. Llegar a este implica que el medicamento evaluado no fue efectivo y seguro, o dejó de serlo, y todo lo que pase en adelante no es atribuible a la alternativa inicial.

Todos los pacientes, sin importar el estado en el que se encuentren, tienen la misma probabilidad de morir dependiendo de su edad.

Figura 2. Modelo



Fuente: Elaborado por el equipo económico para la GPC.

5.11 Supuestos del modelo

Los siguientes son los supuestos del modelo de EE:

- Toda recaída implica hospitalización:
  Este supuesto permite recoger los costos de la recaída. De acuerdo con la opinión de los expertos y la revisión de las facturas la tasa de hospitalización por recaída es superior al 95% y la estancia promedio es de 15 días.
- Los pacientes no mueren durante el evento agudo:
  Debido a la naturaleza y la duración del evento agudo, en promedio inferior a 15 días, adicionalmente a que el paciente se encuentra bajo observación en centro médico especializado, la probabilidad de morir durante el evento agudo es muy baja.

- La efectividad no depende de la medicación previa:
  Es usual que los pacientes cambien más de una vez de medicamento durante la fase de mantenimiento, no existe en la literatura estimación de posibles cambios en la efectividad de los antipsicóticos explicada por las alternativas terapéuticas usadas anteriormente con el mismo paciente, y los expertos temáticos argumentaron que no existen elementos clínicos que sugieran lo contrario.
- El 50% de los que recaen cambian de antipsicótico:
  La decisión de cambiar el medicamento no depende únicamente de si el paciente recae. El médico tratante realiza el balance entre efectividad y seguridad para cada paciente antes de tomar una decisión sobre la continuidad terapéutica. La tasa de cambio de medicamento únicamente por recaída es una variable del modelo y no existen estudios que la estimen. El 50% se adoptó siguiendo lo realizado en la guía de NICE y recibió el aval de los expertos clínicos colombianos.

5.12 Variabilidad e incertidumbre

Dado que la variabilidad y la incertidumbre se encuentran presentes tanto en la efectividad como en los costos de cada una de las alternativas, se practicaron análisis de sensibilidad univariados para determinar si la incertidumbre de los parámetros puede modificar las conclusiones de estudio.

Adicionalmente, se condujo un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se permitió la variación de todos los parámetros al mismo tiempo. Estas simulaciones se efectuaron asumiendo que las probabilidades y los costos siguen distribuciones β y ɣ, respectivamente.

De la misma manera, se incluye la herramienta 11-E (ver anexo 4) que resume la información aquí expuesta.

6. Análisis de resultados

Los resultados se dividieron en antipsicóticos de primera línea y otros antipsicóticos debido a la clasificación realizada por la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia*, de la cual hace parte integral esta evaluación económica.

6.1 Análisis de costo-efectividad

Siguiendo la recomendación de la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia*, se evalúan los medicamentos en dos grupos: primera línea y otros antipsicóticos.

6.1.1 Primera línea

De acuerdo con el modelo, para el caso de base, con un horizonte temporal a cinco años, una cohorte de 1.000 pacientes y tasa de descuento del 3%, la clozapina es la estrategia más efectiva y menos costosa entre los antipsicóticos de primera línea.

Tabla 128. Costo-efectividad de los antipsicóticos de primera línea por cada 1.000 pacientes

Medicamentos	Costo total ($)	Efectividad	Costo-efectividad ($)	Razón de costo-efectividad incremental
Clozapina	1.232.705.253	2.611	472.053	N/A
Risperidona	4.714.991.797	2.199	2.143.797	Dominada
Paliperidona	8.875.682.694	2.307	3.847.005	Dominada
Olanzapina	9.913.395.712	2.521	3.932.611	Dominada
Amisulpiride	13.758.684.688	2.585	5.323.433	Dominada

6.1.2 Otros antipsicóticos

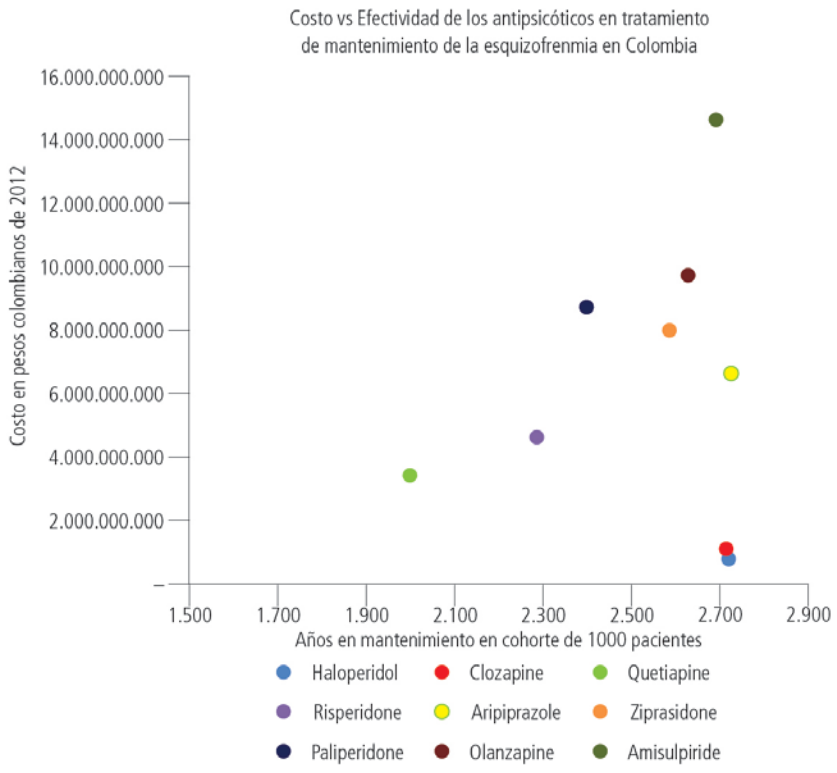
Para otros antipsicóticos, la cadena de Markov mostró en el caso de referencia, con un horizonte temporal de cinco años, una cohorte hipotética de 1.000 pacientes y una tasa de descuento del 3%, que

el aripiprazol tiene mayor efectividad que los demás, seguido muy de cerca por el haloperidol, pero con una diferencia de precio muy elevada en favor del segundo.

Tabla 129. Costo-efectividad de otros antipsicóticos por cada 1.000 pacientes

Medicamentos	Costo total ($)	Efectividad	Costo-efectividad ($)	Razón de costo-efectividad incremental
Haloperidol	760.138.562	2.609	291.368	N/A
Quetiapina	3.456.760.851	1.928	1.792.483	Dominada
Aripiprazol	6.797.024.603	2.619	2.595.541	$606.069.242
Ziprasidona	8.175.628.295	2.487	3.287.574	Dominada

Figura 3. Costo-efectividad por cada 1.000 pacientes

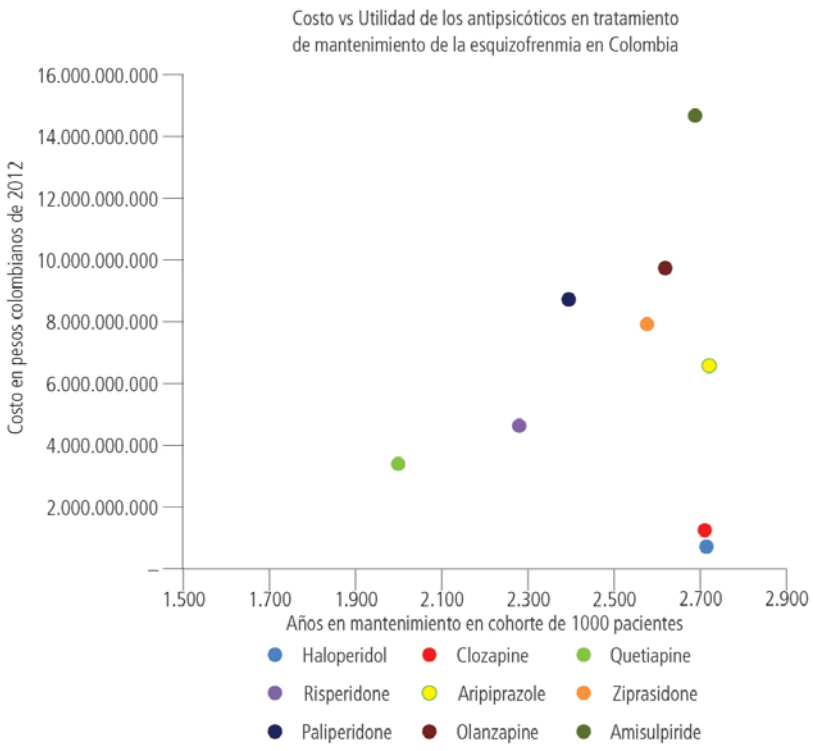


Si se ajustan los resultados de efectividad empleando la utilidad de los estados de salud resultantes de los posibles efectos adversos de cada antipsicótico las diferencias se amplían, pero siguen siendo poco significativas.

Tabla 130. Costo-utilidad de los antipsicóticos de primera línea por cada 1. 000 pacientes

Medicamentos	Costo total ($)	Utilidad	Costo/utilidad ($)
Haloperidol	760.138.562	2.623	289.797
Clozapina	1.232.705.253	2.524	488.394
Quetiapina	3.456.760.851	1.748	1.977.552
Risperidona	4.714.991.797	2.029	2.323.801
Aripiprazol	6.797.024.603	2.440	2.785.666
Ziprasidona	8.175.628.295	2.243	3.644.952
Paliperidona	8.875.682.694	2.272	3.906.550
Olanzapina	9.913.395.712	2.493	3.976.492
Amisulpiride	13.758.684.688	2.303	5.974.244

Figura 4. Costo-utilidad por cada 1.000 pacientes



En ningún caso el costo anual del tratamiento de mantenimiento superó el producto interno bruto (PIB) per cápita de 2012 ($14.287.805) (68), y en el único caso en el que se calculó la 'razón de costo-efectividad incremental' (el del aripiprazol, por informar una mayor efectividad frente al haloperidol) el resultado fue muy superior a tres veces el PIB per cápita.

6.2 Resultados del análisis de incertidumbre

La razón de costo-efectividad no se comporta de manera uniforme ante variaciones en las variables empleadas en el modelo. Mientras algunas, incluso al adoptar sus valores extremos, no logran afectarla significativamente, otras podrían modificar las conclusiones del estudio.

Para establecer la sensibilidad frente a cada uno de los parámetros, se practicaron los cálculos empleando valores extremos para cada uno, manteniendo todos los demás constantes, para obtener como resultado los límites inferior y superior del intervalo en el que se encontraría la razón de costo-efectividad.

En el caso de las probabilidades, el ejercicio se practicó permitiendo los valores mínimos y máximos encontrados en la literatura, o con una variación, al alza y a la baja, de 25 puntos porcentuales, si estos valores no eran informados (figuras 5-13). Para los costos se emplearon los valores mínimos y máximos posibles según los precios registrados en el VMI-CFN, circulares de la CNPMD, tarifas ISS 2001 y facturas (para el caso de insumos).

Los diagramas de tornado muestran el tamaño del efecto sobre el movimiento de cada una de las variables por separado, sobre la razón de costo-efectividad.

Figura 5. Diagrama de tornado de amisulpiride

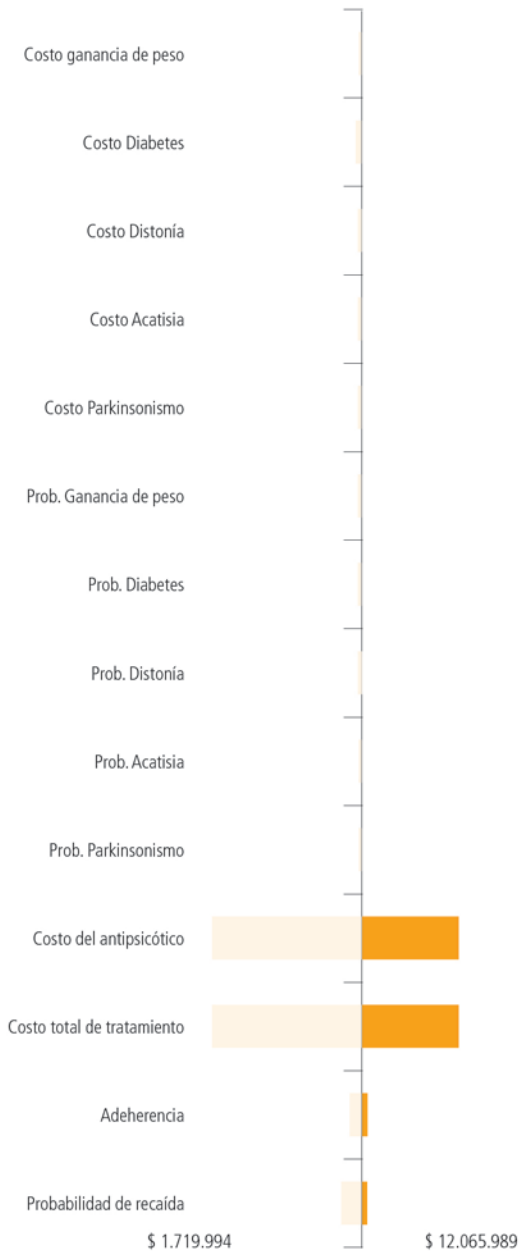


Figura 6. Diagrama de tornado de paliperidona

Figura 7. Diagrama de tornado de olanzapina

Figura 8. Diagrama de tornado de clozapina

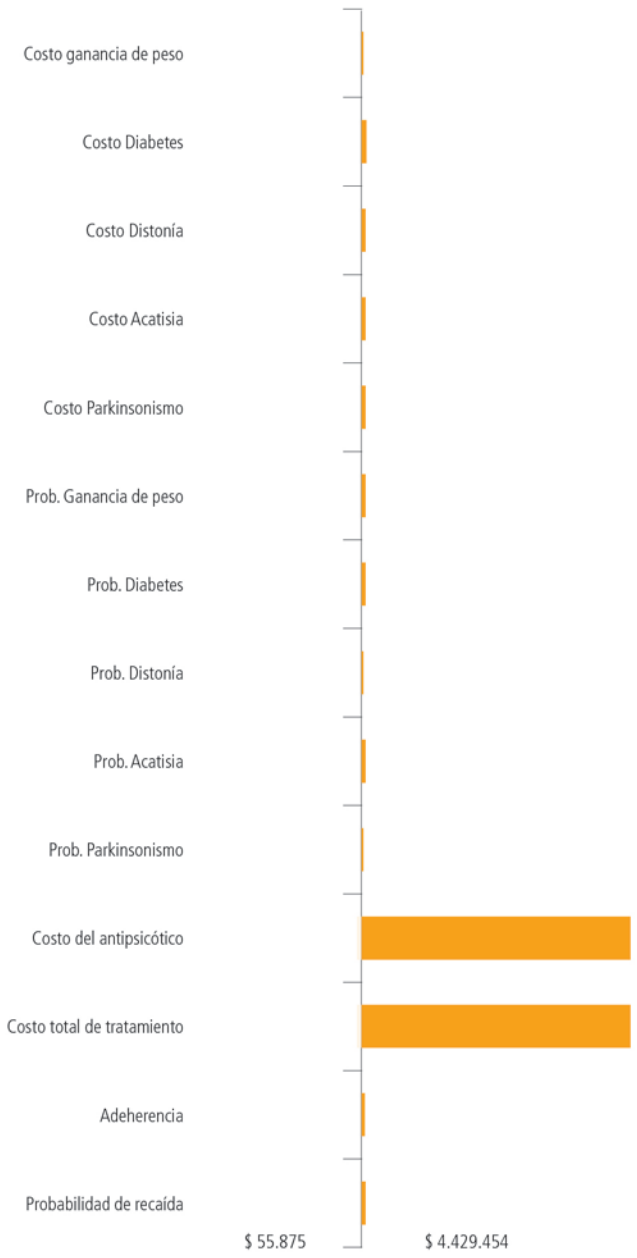


Figura 9. Diagrama de tornado de quetiapina

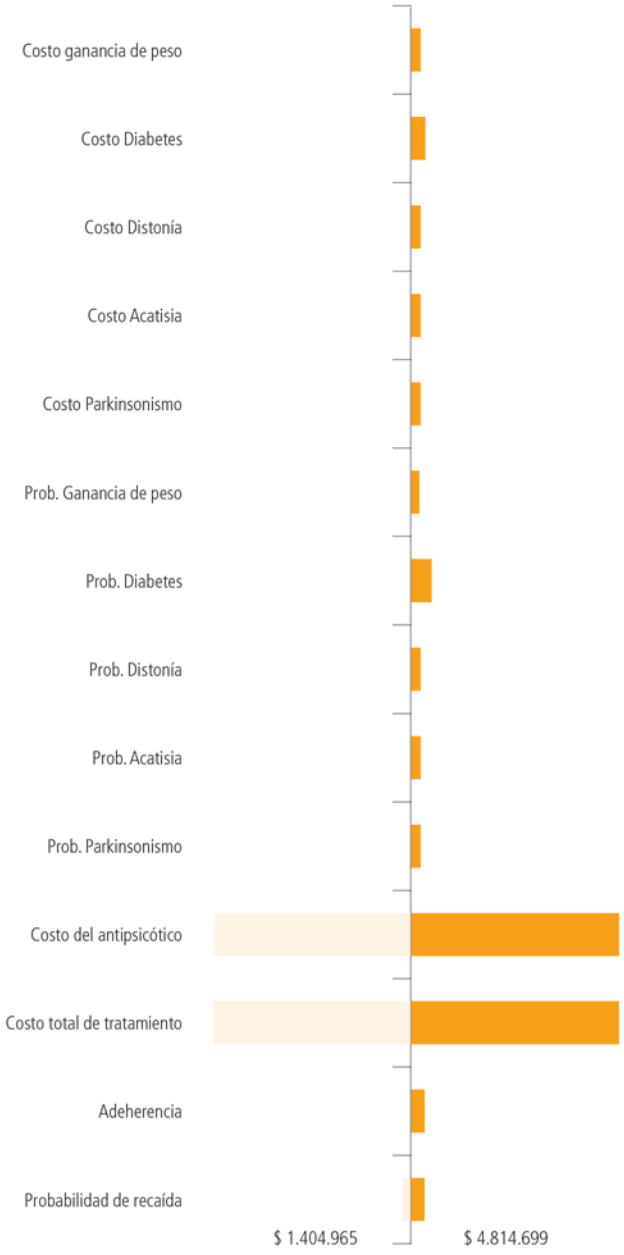


Figura 10. Diagrama de tornado de ziprasidona

Figura 11. Diagrama de tornado de haloperidol

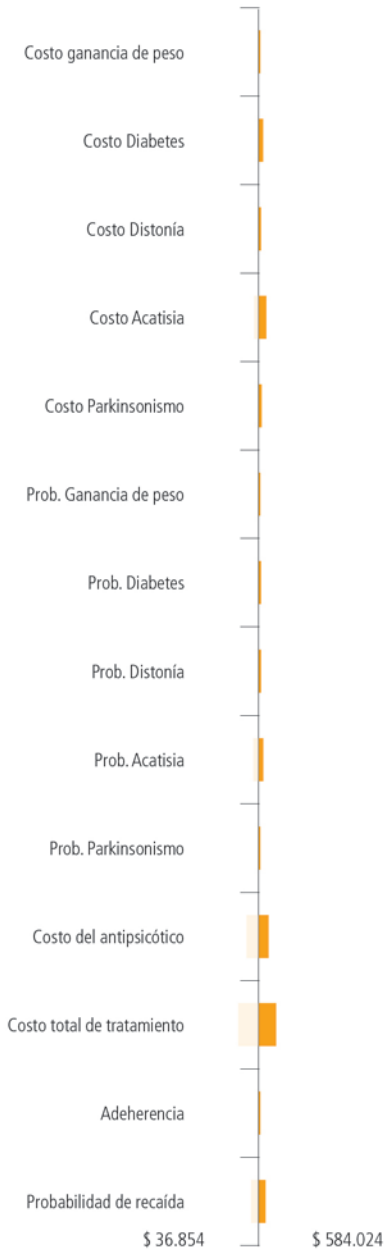
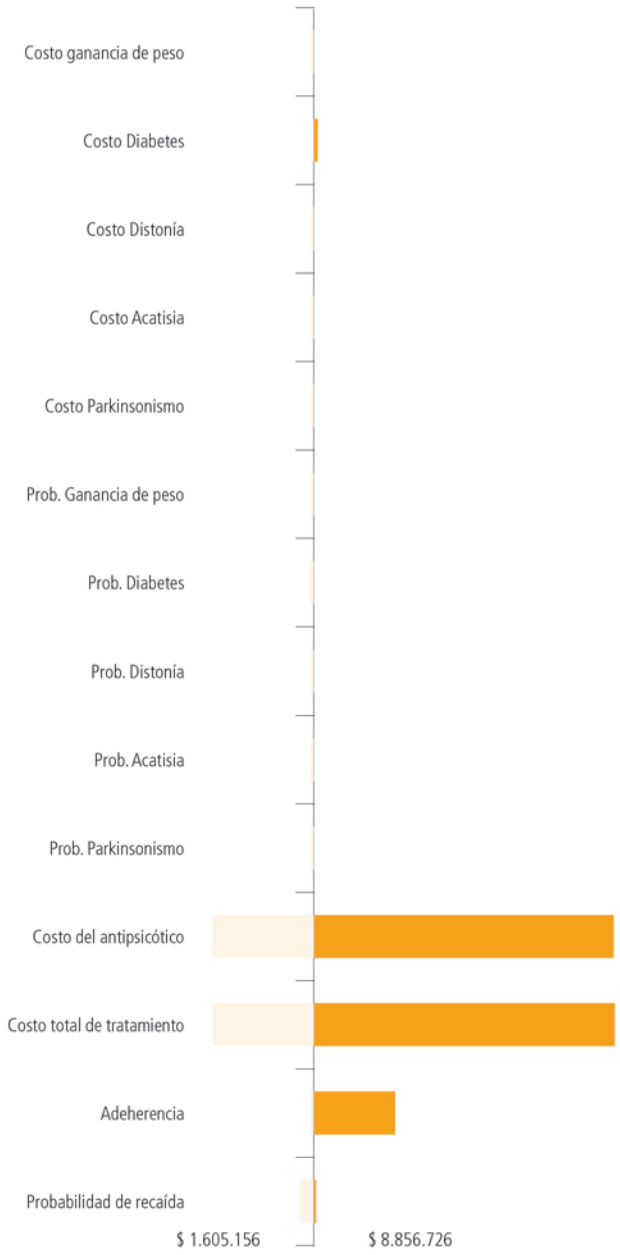


Figura 12. Diagrama de tornado de aripiprazol

Figura 13. Diagrama de tornado de risperidona



El resultado del uso de los valores extremos en cada parámetro mostró que en general son los costos del antipsicótico y del tratamiento completo (antipsicótico más paraclínicos y manejo de los eventos adversos) los que poseen un mayor impacto sobre la razón de costo-efectividad.

A excepción del costo del antipsicótico y el costo total del tratamiento, todas las variables tienen el mismo impacto en los gráficos de tornado. La diferencia frente al costo del antipsicótico obedece a que en cada caso, los valores extremos son diferentes; lo anterior también genera las variaciones en el costo total del tratamiento.

De las probabilidades, la que mayor tiene influencia sobre las conclusiones es la de recaída; sin embargo, no alcanzaría a modificar las conclusiones para ninguno de los antipsicóticos a pesar que entre los medicamentos el rango de variabilidad difiera, este comportamiento se debe a la incertidumbre sobre la razón de costo-efectividad depende del antipsicótico que se esté evaluando.

6.3 Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuaron mil simulaciones, cada una con diferentes valores para cada variable, generados a partir de una distribución de probabilidad beta en el caso de las probabilidades y gamma para los costos, siguiendo las recomendaciones de la literatura (64).

Se escogió la distribución beta para simular las probabilidades debido a que ésta puede emplearse para variables aleatorias continuas que únicamente adopten valores entre cero y uno. Adicionalmente, puede adoptar formas muy diversas dependiendo de sus parámetros.

La distribución gamma es empleada para valores continuos y, gracias a que no arroja valores negativos, es utilizada frecuentemente para modelar tiempo, ingresos y costos.

Cada punto de las figuras 14 a 22 corresponde al resultado de una de las simulaciones y muestra una dupla específica entre los años de vida de mantenimiento con cada uno de los antipsicóticos frente a su costo. La línea recta corresponde al umbral de tres veces el PIB per cápita y a la derecha de esta se encuentran las simulaciones en las que la razón de costo-efectividad es inferior a ese valor. En el 100% de las simulaciones la razón de costo-efectividad de todos los antipsicóticos fue inferior a tres veces el PIB per cápita.

Figura 14. Análisis de sensibilidad probabilístico para amisulpiride

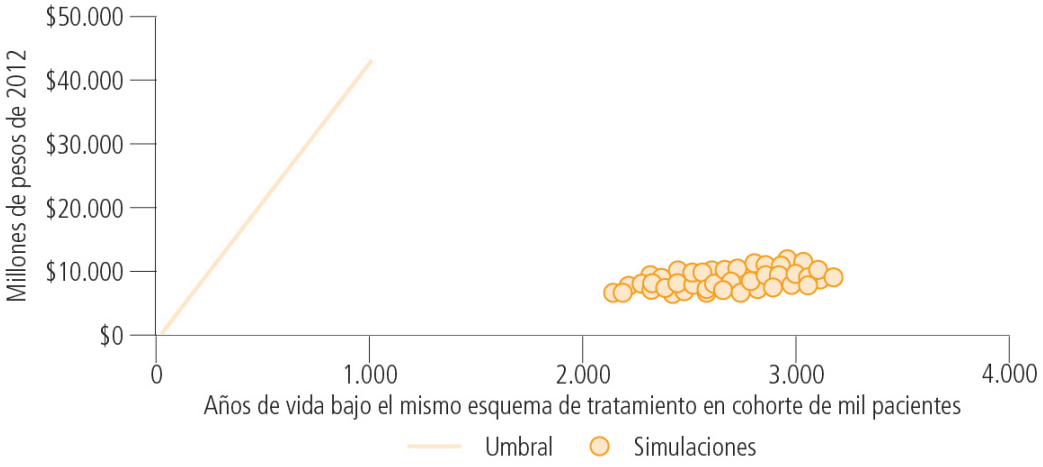


Figura 15. Análisis de sensibilidad probabilístico para aripiprazol

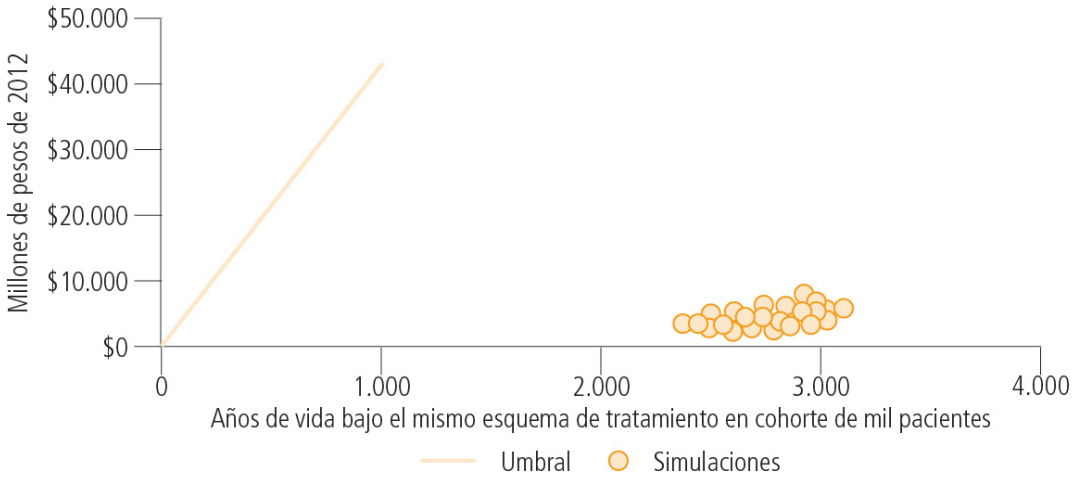


Figura 16. Análisis de sensibilidad probabilístico para clozapina

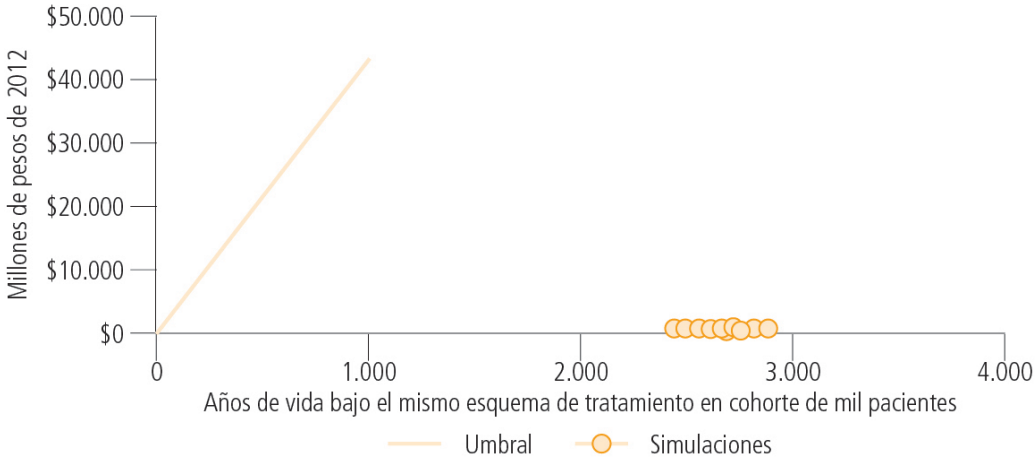


Figura 17. Análisis de sensibilidad probabilístico para haloperidol

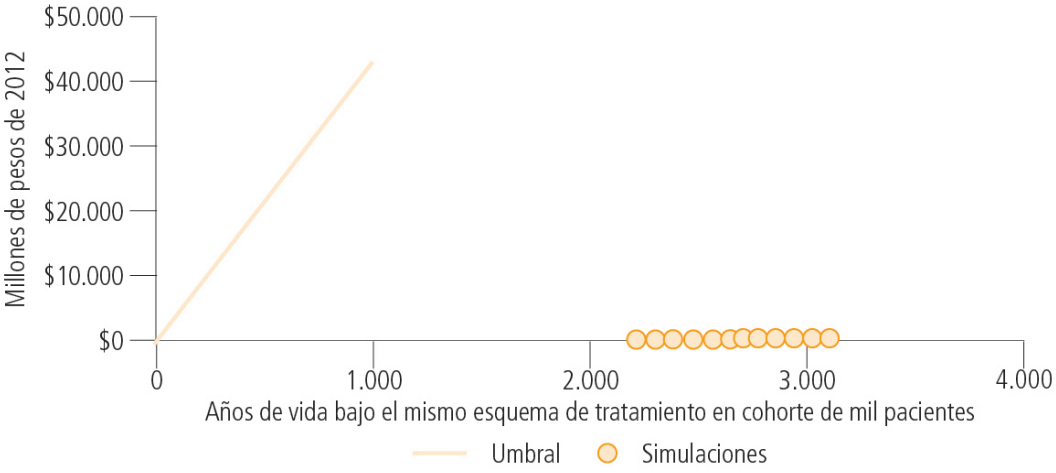


Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico para olanzapina

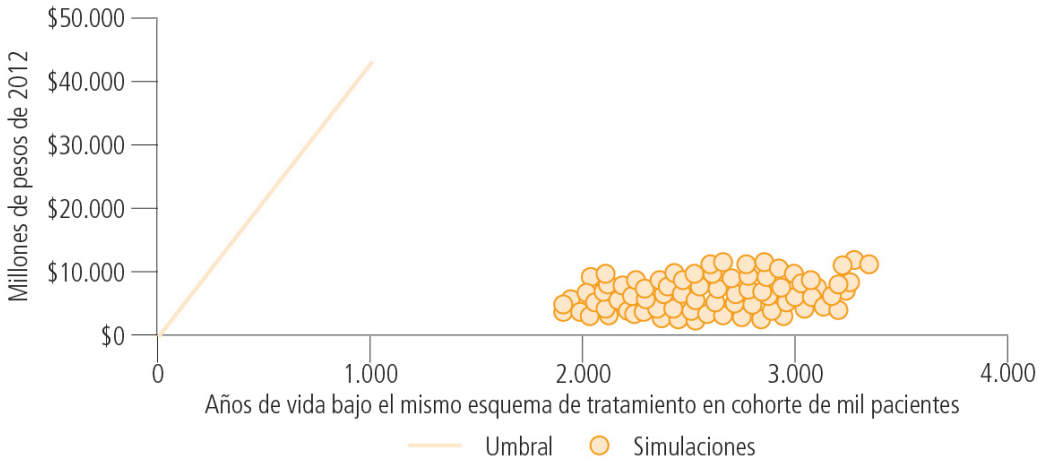


Figura 19. Análisis de sensibilidad probabilístico para paliperidona

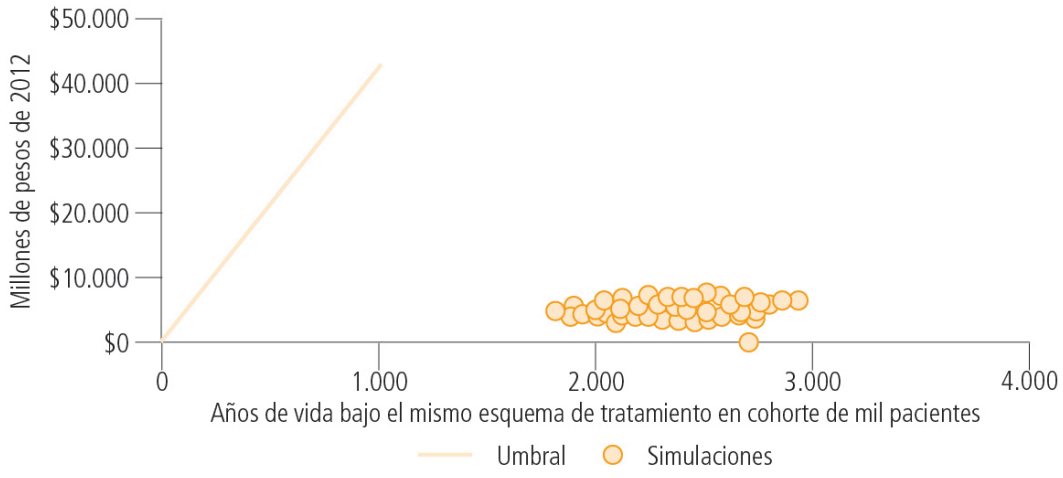


Figura 20. Análisis de sensibilidad probabilístico para quetiapina

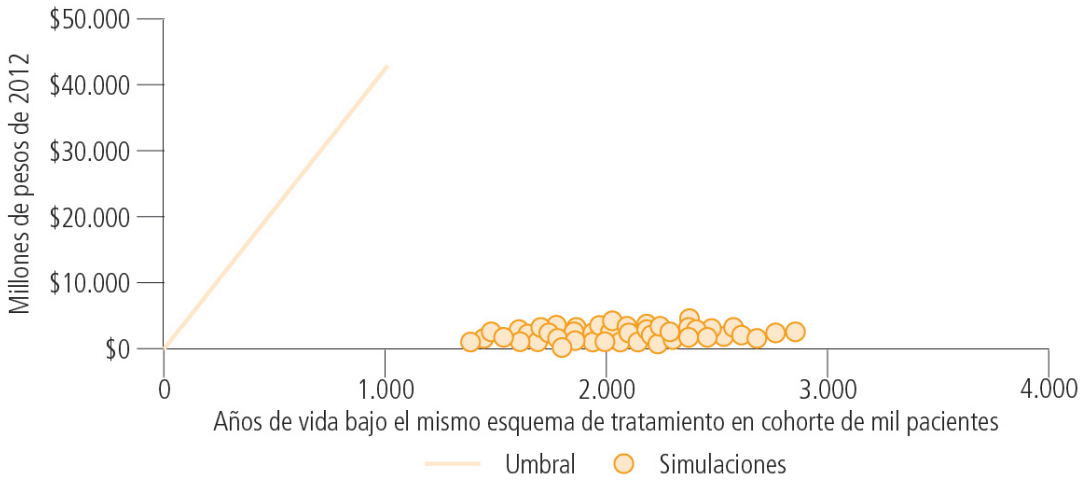


Figura 21. Análisis de sensibilidad probabilístico para risperidona

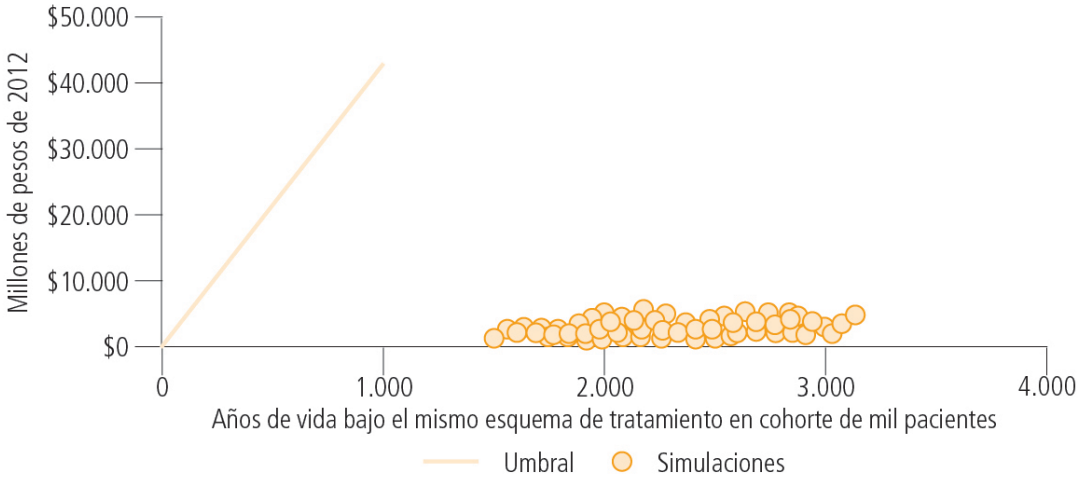
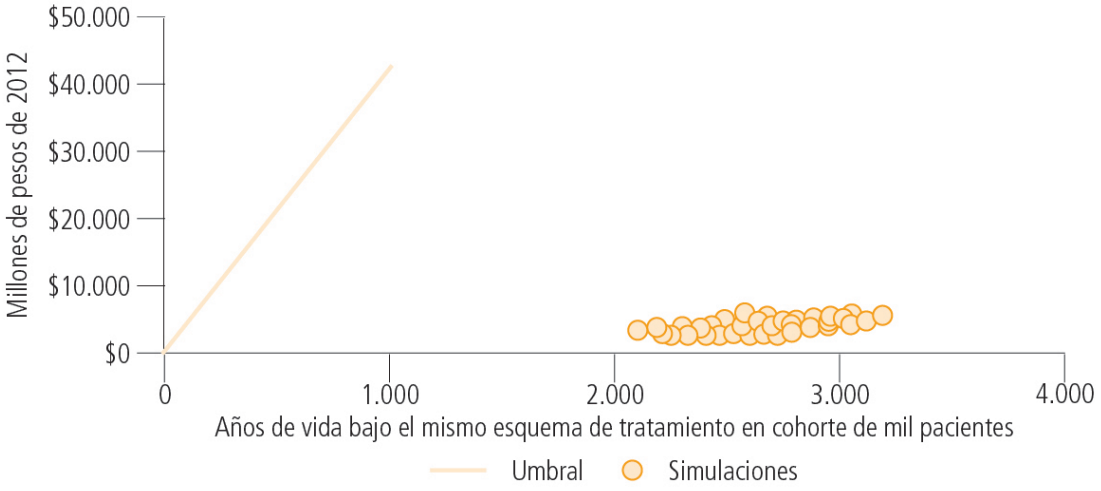


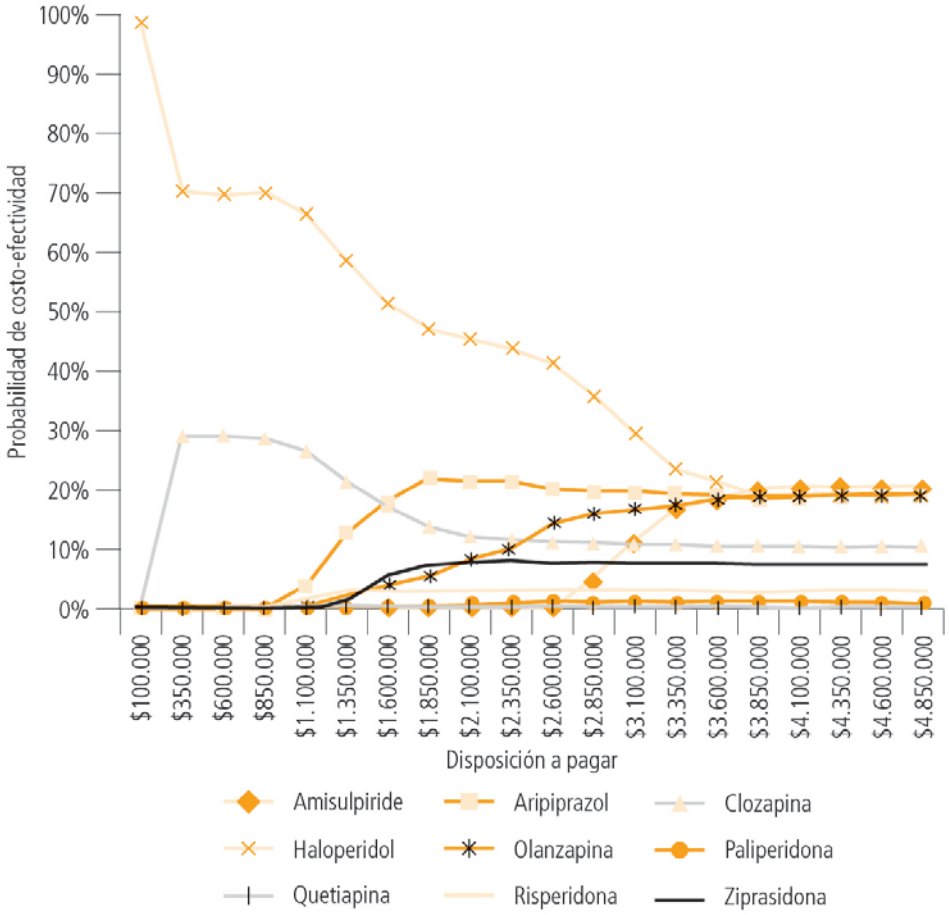
Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico para ziprasidona



En la figura 23 se presenta la curva de aceptabilidad; esta revela la probabilidad de cada antipsicótico, a diferentes umbrales, de ser el más efectivo dentro de los que informan un costo inferior al valor establecido como umbral.

De acuerdo con el gráfico, la probabilidad de ser costo efectivo se estabiliza para todos los antipsicóticos con disposiciones a pagar superiores a $4.000.000, formando tres grupos. El de mayor probabilidad está conformado por haloperidol, aripiprazol, olanzapina y amisulpiride; en el segundo se observan clozapina y ziprasidona; y en el último lugar se encuentran risperidona, paliperidona y quetiapina.

Figura 23. Curva de aceptabilidad



7. Discusión

Esta evaluación económica aborda un tema de alta importancia por tratarse de una enfermedad crónica que genera grandes pérdidas en productividad por unidad familiar (69,70). El tratamiento con antipsicóticos data desde 1952 (71) y a partir de entonces se ha desarrollado una amplia gama de medicamentos.

Esta variedad de alternativas y las escasas diferencias en efectividad entre antipsicóticos ha ocasionado cada vez mayor incertidumbre en las decisiones clínicas sobre la mejor opción de tratamiento, que unida a las considerables diferencias en los costos de los medicamentos generó la necesidad de conducir este estudio.

7.1 Resumen de resultados

En ningún caso el costo anual por persona del mantenimiento de la esquizofrenia superó el PIB per cápita del 2012. La clozapina resulta más efectiva y menos costosa frente a los antipsicóticos de primera línea; en consecuencia, se le considera la estrategia dominante en el tratamiento de la esquizofrenia en la población adulta en la fase de mantenimiento con antipsicóticos de primera línea, a pesar de tener un perfil de seguridad diferente y requerir más paraclínicos, en razón a que estos costos adicionales son compensados por el bajo costo del medicamento sin afectar la efectividad del mismo.

Cuando se comparan entre los otros antipsicóticos, el haloperidol resulta más efectivo frente a todos los demás, exceptuando el aripiprazol, y siempre es menos costoso, sin embargo, debido a que este último es mucho más costoso y la diferencia en efectividad es baja, la razón de costo-efectividad incremental del aripiprazol frente al haloperidol es de $606.069.242, por lo que el haloperidol sería la mejor estrategia entre los antipsicóticos que no fueron considerados por la guía como de primera línea.

Los resultados son robustos a la incertidumbre en las múltiples variables empleadas en el modelo, salvo en el caso del costo de los antipsicóticos que son probablemente la única variable que podría modificar las conclusiones debido a que las diferencias en efectividad no son elevadas.

7.2 Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de la presente EE se encuentra la falta de evidencia clínica de calidad que informe comparaciones cabeza a cabeza entre los medicamentos.

No obstante, de acuerdo con la variabilidad observada en los estudios clínicos de los que se extrajeron los valores de efectividad y los análisis de sensibilidad, aunque las comparaciones cabeza a cabeza mejorarían la precisión no modificarían las conclusiones.

Por otra parte, debido a que en términos de efectividad la mayor diferencia entre los medicamentos se encuentra en su perfil de efectos adversos, la inexistencia de utilidades para Colombia relacionadas a cada estado derivado de la esquizofrenia y los efectos adversos del tratamiento, hace imposible determinar con claridad si ese tipo de consideraciones puede hacer que los resultados se modifiquen considerablemente.

7.3. Futuras investigaciones

A pesar de que los resultados fueron robustos a los parámetros del modelo, es importante practicar estudios de seguimiento e identificación de resultados para pacientes colombianos. Adicionalmente, es necesario llevar a cabo un estudio de calidad de vida que permita obtener las utilidades en Colombia asociadas con diferentes estados de salud, no solo aquellos incluidos en el modelo de la presente evaluación, ya que esta información es de vital importancia para poder conducir adecuadamente los estudios de costo-utilidad que se requieren para evaluar adecuadamente muchas de las tecnologías en salud de las cuales aún no se tiene certeza sobre sus verdaderos costos y beneficios.

8. Conclusiones

Pese a presentar un perfil de seguridad diferente y en consecuencia requerir un seguimiento diferente a los demás antipsicóticos, la clozapina es la estrategia dominante cuando se compara frente a todas las posibles estrategias para el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia en pacientes adultos en la fase de mantenimiento. La probabilidad de ocurrencia de los efectos adversos presentes en la clozapina, diferentes a los demás antipsicóticos, no es elevada y los costos en que se incurre por un mayor número de paraclínicos que se requieren en el adecuado seguimiento son compensados por el bajo precio de este medicamento. Sin embargo, la guía resalta que su formulación debe realizarse únicamente por médicos psiquiatras.

Gracias a su bajo costo y mejor perfil de efectividad, el haloperidol es la estrategia dominante entre los antipsicóticos que no son de primera línea para el tratamiento de adultos con esquizofrenia en la fase de mantenimiento.

Debido a que las diferencias en efectividades no son considerables, las conclusiones son sensibles a los cambios en el costo de los antipsicóticos, parámetro en el que sí existe gran variabilidad.

Referencias

1. Where next with psychiatric illness? Nature. 1988;336:95-6.
2. Bartholomeusz CF, Allott K. Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:815315.
3. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). Leicester (UK): British Psychological Society; 2009.
4. Corbera S, Wexler BE, Ikezawa S, et al. Factor structure of social cognition in schizophrenia: is empathy preserved? Schizophr Res Treatment. 2013;2013:409205.
5. Lo P, Siu AMH. Social cognition and work performance of persons with schizophrenia in a Chinese population. Work. 2014 [Epub ahead of print].
6. Beard SM, Maciver F, Clouth J, et al. A decision model to compare health care costs of olanzapine and risperidone treatment for schizophrenia in Germany. Eur J Health Econ. 2006;7:165-72.
7. Knapp M, Simon J, Percudani M, et al. Economics of Schizophrenia: A Review. En: Rioj, Sartorius N, editors. Schizophrenia Philadelphia: John Wiley & Sons; p. 413-88.
8. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250:274-85.
9. Rodríguez J, Acosta N, Enrique R. Carga de enfermedad Colombia 2005. Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Centro de proyectos para el desarrollo CENDEX [internet]. 2008 [citado 2014 ene. 15]. Disponible en: http://www. cendex. org. co/GPES/informes/PresentacionCarga_Informe. pdf
10. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56.
11. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2063-71.
12. Colombia, Ministerio de la Protección Social & Fundación Santa Fe de Bogotá. Actualización de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica. Bogotá: Minprotección; 2014.
13. Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, et al. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ. 2005;330:1179.

14. Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. J Ment Health Policy Econ. 2011;14:125-35.
15. Davies A, Vardeva K, Loze J-Y, et al. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK. Curr Med Res Opin. 2008;24:3275-85.
16. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, et al. Cost-effectiveness analysis of the prevention of relapse of schizophrenia in the longitudinal study Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). Actas Esp Psiquiatr. 2007;35:259-62.
17. Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, et al. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. Value Health. 2006;9:77-89.
18. Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 1999;35(Suppl):S101-9.
19. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, et al. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. Am J Manag Care. 1998;4:345-55.
20. Zhang M, Owen RR, Pope SK, et al. Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. Arch Gen Psychiatry. 1996;53:954-8.
21. De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. Pharmacoeconomics. 2009;27:69-80.
22. Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2011;27:115-22.
23. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, et al. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. Rev Saude Publica. 2009;43(Suppl 1):62-9.
24. Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. J Eval Clin Pract. 2007;13:453-60.
25. Palmer CS, Brunner E, Ruíz-Flores LG, et al. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. Arch Med Res. 2002;33:572-80.
26. Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. J Psychopharmacol (Oxford). 2002;16:169-75.
27. Davies A, Langley PC, Keks NA, et al. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. Clin Ther. 1998;20:196-213.
28. Sacristán JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L. [Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia++ in Spain]. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1997;25:225-34.

29. Guzman F, Farinde A. First generation antipsychotics: an introduction. Psychopharmacology Institute [internet]. 2013 [citado 2014 ene. 26]. Disponible en: http://psychopharmacologyinstitute. com/antipsychotics/first-generation-antipsychotics/
30. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62.
31. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18:53-66.
32. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. Acta Psychiatr Scand. 2006;114:319-27.
33. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371:1085-97.
34. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology. 2010;35:1997-2004.
35. Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA, et al. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. CNS Spectr. 2006;11:691-702; quiz 719.
36. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD006569.
37. McQuade RD, Stock E, Marcus R, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl 18):47-56.
38. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. N Engl J Med. 1997;337:809-15.
39. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biol Psychiatry. 2001;49:52-63.
40. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. Neuropsychopharmacology. 2003;28:995-1003.

41. Graham CN, Mauskopf JA, Lawson AH, et al. Updating and confirming an industry-sponsored pharmacoeconomic model: comparing two antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Value Health. 2012;15:55-64.
42. Kane JM, Lauriello J, Laska E, et al. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(2 Suppl 1):S29-35.
43. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MFT, et al. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. Pharmacoeconomics. 2005;23(Suppl 1):75-89.
44. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med. 2002;346:16-22.
45. De Sena EP, Santos-Jesus R, Miranda-Scippa A, et al. Relapse in patients with schizophrenia: a comparison between risperidone and haloperidol. Rev Bras Psiquiatr. 2003;25:220-3.
46. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68:1763-74.
47. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. Schizophr Res. 2006;81:1-15.
48. Sacchetti E, Turrina C, Parrinello G, et al. Incidence of diabetes in a general practice population: a database cohort study on the relationship with haloperidol, olanzapine, risperidone or quetiapine exposure. Int Clin Psychopharmacol. 2005;20:33-7.
49. Edwards NC, Rupnow MFT, Pashos CL, et al. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. Pharmacoeconomics. 2005;23:299-314.
50. Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, et al. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. J Med Econ. 2012;15:844-61.
51. Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2012;12:26.
52. Chen EYH, Hui CLM, Lam MML, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c4024.
53. Cooper D, Moisan J, Abdous B, et al. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. Can J Clin Pharmacol. 2008;15:e385-97.

54. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. J Clin Psychiatry. 2006;67:1511-21.
55. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol. 1997;17:407-18.
56. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:681-90.
57. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, et al. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17:207-15.
58. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, et al. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. J Eval Clin Pract. 2010;16:744-55.
59. Davies LM, Barnes TRE, Jones PB, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. Value Health. 2008;11:549-62.
60. Heeg B, Buskens E, Botteman M, et al. The cost-effectiveness of atypicals in the UK. Value Health. 2008;11:1007-21.
61. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, et al. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. Curr Med Res Opin. 2011;27:713-30.
62. Kasteng F, Eriksson J, Sennfält K, et al. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011;124:214-25.
63. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. J Med Econ. 2012;15:531-47.
64. Drummond MF. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2001.
65. Mavranezouli I. A review and critique of studies reporting utility values for schizophrenia-related health states. Pharmacoeconomics. 2010;28:1109-21.
66. Colombia, Observatorio del Medicamento, Federación Médica Colombiana. Informe SISMED 2012: cinco años del sistema de Información de Precios SISMED. Bogotá: SISMED; 2012.
67. Tamayo D. Diabetes en Colombia: costos asociados con su cuidado. Observ Diabetes Colomb. 2013;1-8.

68. Colmbia, Banco de la República. PIB total y por habitante [internet]. 2014 [citado 2014 ene. 23]. Disponible en: http://www. banrep. gov. co/es/pib
69. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2008;33:2061-79.
70. World Health Organization (WHO). Schizophrenia [internet]. s. f. [citado 2014 ene. 28]. Disponible en: http://www. who. int/mental_health/resources/schizophrenia/en/index. html
71. Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. J Hist Neurosci. 2013;22:62-78.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del equipo económico, como participantes directos de los procesos de desarrollo de la evaluación hicieron una declaración de conflictos de interés. Este contempla intereses de tipo económico personal, no personal o de un familiar, e intereses de tipo no económico personales. Dentro del grupo no se presentan conflictos de forma parcial o total para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación,

Fuentes de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 126 de 2010, suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Anexos

Anexo 1. Herramienta 5-E. Revisión de la literatura sobre EE

Año	País**	Ámbito de estudio	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
2009	Bélgica	Consulta externa, ambulatorio, urgencias y hospitalario	Pacientes con esquizofrenia	Tercero pagador	2 años	Antipsicóticos	Olanzapina y risperidona	Costo efectividad	Calidad de vida	Expresados en euros. Costos de la hospitalización, medicamentos y consultas especializadas	Herramientas EQ-5D, BPRS y GAF	Olanzapina y risperidona tienen una costo efectividad similar	Es importante controlar por las características basales en estudios de costo efectividad con fuente en un estudio observacional	N/D
2011	Estados Unidos	Consulta externa, ambulatorio, urgencias y hospitalario	Pacientes con esquizofrenia	Tercero pagador	N/D	Antipsicóticos	Olanzapina y aripiprazol	Costo efectividad	Calidad de vida	Expresados en euros. Costos de la hospitalización, medicamentos y consultas especializadas	Ensayo clínico aleatorizado - PANSS	Olanzapina tiene menores costos y provee mayores beneficios	Olanzapina es la alternativa dominante	Eli Lilly & Company
2009	Brasil	Consulta externa, ambulatorio, urgencias y hospitalario	Pacientes con esquizofrenia	Tercero pagador	5 años	Antipsicóticos	Haloperidol, olanzapina y risperidona	Costo utilidad	Calidad de vida	Expresados en dólares	Literatura e información de una entidad hospitalaria en Brasil	Haloperidol y risperidona son más costo efectivos que la olanzapina	Deben priorizarse las estrategias que impliquen el uso de risperidona y haloperidol, con el fin de generarle mayores beneficios al sistema de salud.	N/D

2007	Estados unidos	Consulta externa y hospitalario	Pacientes con esquizofrenia	Tercero pagador	16 semanas	Antipsicóticos	Olanzapina, risperidona y haloperidol	Costo efectividad	Fueron medidos haciendo uso de la escala Positive and Negative Symptom Scale.	Están expresados en dólares cuyo año base es el 2003 y los costos de los medicamentos fueron extraídos de Drug Red Book's AWP	Literatura pero no especifican el estudio	Risperidona and olanzapina son estrategias dominantes comparadas con haloperidol pero la risperidona es dominante sobre olanzapina. No existen diferencias significativas en los costos de las estrategias pero la risperidona tiene mayor efectividad.	Risperidona es una estrategia costo efectiva comparada con haloperidol y olanzapina	N/D
2002	México	Consulta externa y hospitalario	Pacientes con esquizofrenia	Tercero pagador	5 años	Antipsicóticos	Olanzapina, haloperidol o risperidona	Costo efectividad	Número de recaídas y por medio de la escala BPRS	Están expresados en pesos mexicanos cuyo año base es 2000 y son obtenidos del Monitor Nacional de Precios (personal communication, IMSS Psychiatric Hospital Director).	Consenso de expertos y estudios internacionales	Se estima que la olanzapina implica menos recaídas y en los desenlaces de eficacia basados en BPRS, además la única variable que podría cambiar las conclusiones es el costo del medicamento.	La terapia con olanzapina mejora los síntomas y disminuye las recaídas además es costo efectiva	Lilly México

2002	Reino Unido	Hospitalario	Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o desorden esquizoafectivo que recibieran tratamiento con otros antipsicóticos distintos a la clozapina para el grupo control	Tercero pagador	2 años	Antipsicóticos	Clozapina versus grupo control (otros antipsicóticos)	Costo efectividad	Cantidad y duración de hospitalizaciones	Se encuentran expresados en libras esterlinas incluyen el costo del medicamento y de durante el tiempo de la hospitalización	Primario	La clozapina genera una reducción en costos por hospitalización para los paciente que estuvieron los dos años bajo este tratamiento y aquellos que iniciaron durante el tiempo de estudio así no hallan descontinuado con el tratamiento.	La clozapina es una estrategia costo efectiva	The Theodore and Vada Stanley Foundation
1998	Australia	Ambulatorio, hospitalario y consulta externa	Pacientes con esquizofrenia crónica	Tercero pagador	2 años	Antipsicóticos	Risperidona y haloperidol	Costo-efectividad	Tasa de respuesta, adherencia, eventos adversos, reducciones en hospitalizaciones	Son estimados a partir de las tasas de incidencia y son categorizados entre directos e indirectos. Los costos están expresados dólares australianos cuyo año base es 1990.	Meta- análisis	El modelo analítico reflejo que el 78% de las veces con el tratamiento de risperidona los pacientes tienen mejores desenlaces y a su vez es una estrategia ahorradora	La risperidona puede ser una estrategia costo efectiva	Janssen-Cilag Pty. Ltd.
1997	España	Ambulatorio, hospitalario y consulta externa	Personas con esquizofrenia incluyó a los que habían experimentado múltiples episodios de psicopatología aguda y excluía a paciente	Social	5 años	Antipsicóticos	Haloperidol y olanzapina	Costo-efectividad	Se midió como meses con una remisión parcial - completa	Los costos están expresados en pesetas cuyo año base fue 1995	Ensayo clínico aleatorizado	La olanzapina produjo más tiempo de remisión parcial-completa que haloperidol, los análisis de sensibilidad no modificaron significativamente los resultados	La olanzapina demostró una buena relación de costo-efectividad	Lilly S.A

			s con un primer episodio y a los resistentes al tratamiento											

Anexo 2. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996

	De Ridder A et al. (2009)		Ascher-Svanum H et al. (2011)		Lindner LM et al. (2009)		Bounthavong M et al. (2007)	
Aspecto a evaluar	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**
Diseño del estudio								
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		X		X		X	
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		X		X		X	
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		X		X		X	
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X		X		X		X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X		X		X		X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		X		X		X	
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X		X			X		X
Recolección de datos								
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?				X		X		X

¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X		X		X		X	
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X		X			X	X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X		X		X
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?				X		X		X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?				X		X		X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?				X		X	X	
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X		X			X	X	
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		X		X		X	
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?			X		X			X
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X		X		X		X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X		X		X		X	
Análisis e interpretación de resultados								
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X		X		X		X	
¿Se estableció una tasa de descuento?			X		X			X
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?			X			X	-	-

En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?		X	-	-	-	-		X
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?	X		X			X		X
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		X		X		X	
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		X			X		X
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		X		X		X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		X		X		X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X		X		X		X	
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		X		X		X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		X		X		X	
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		X		X		X	

	Palmer CS et al. (2002)		**Hayhurst KP et al. (2002)**		**Davies A. et al. (1998)**		**Sacristán J. et al. (1997)**	
Aspecto a evaluar	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**
Diseño del estudio								
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		X		X		X	
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		X		X		X	
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		X		X			X

¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X		X		X		X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X		X		X		X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		X		X		X	
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X			X	X			
Recolección de datos								
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X		X					
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?		X			X		X	
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X		X		X		X	
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X		X		X		X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?		X	X			X	X	
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?		X						
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio		X			X			

es discutida?								
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?	X		X		X		X	
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X		X		X		X	
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		X		X		X	
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?		X						
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X		X		X		X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X		X		X		X	
Análisis e interpretación de resultados								
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X		X		X		X	
¿Se estableció una tasa de descuento?		X	X	X		X	X	
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?	-	-	X	X		X	X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?	X		X	X		X		
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X	X		X			X
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		X		X		X	
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X		X	X		X	

¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X		X	X		X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		X		X		X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X			X		X	X	
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		X			X	X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		X		X		X	
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		X		X		X	

Anexo 3. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

	De Ridder A et al. (2009)		**Ascher-Svanum H et al. (2011)**		**Lindner LM et al. (2009)**		**Bounthavong M et al. (2007)**	
DIMENSIONES DE CALIDAD	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**
Problema de decisión								
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X		X		X		X	
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X		X		X		X	
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X		X		X		X	
Perspectiva								
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X		X		X		X	
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X		X		X		X	
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X		X		X		X	
Estructura								
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X		X		X		X	
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X		X		X		X	
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X		X		X		X	
Estrategias y comparadores								

¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X		X		X		X	
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?		X		X	X		X	
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?	X		X					
Tipo de modelo								
¿Se ha especificado el modelo?	X		X		X		X	
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X		X		X		X	
Horizonte temporal								
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X		X		X		X	
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X		X		X		X	
Vías o estados de enfermedades								
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X		X		X		X	
Duración del ciclo								
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?		X		X	X		X	
Identificación de datos								
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X			X		X		X
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X			X		X		X

¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X					X		X
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X			X		X		X
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?								X
Modelamiento de datos								
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X	X			X
Datos de base			X					
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X		X		X			X
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?		X		X	X			X
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?		X		X		X		X
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?		X		X		X		X
Efectos de tratamiento								
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X				X			X
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X		X		X			X

¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?		X		X		X	X	
Costos								
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X		X		X			
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X		X		X		X	
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?			X		X			X
Utilidades								
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?	X		X		X		X	
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X	X			X
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X		X		X			
Incorporación de datos								
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X		X		X			X
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X		X		X			X
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X		X		X			X
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?								X
Evaluación de la incertidumbre								
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?	X			X		X		X
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?				X		X		X

Incertidumbre metodológica								
¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X		X		X		X
Incertidumbre estructural								
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X		X		X			X
Incertidumbre por heterogeneidad								
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X			X		X		X
Incertidumbre de parámetros								
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X		X					X
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X		X		X		X	X
Consistencia interna								
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X		X		X		X	
Consistencia externa								
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X		X		X		X	
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X		X		X		X	
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?		X	X		X			X

	Palmer CS et al. (2002)		Davies A. et al. (1998)		Sacristán J. et al. (1997)	
DIMENSIONES DE CALIDAD	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**	**Sí**	**No**
Problema de decisión						
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X		X		X	
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X		X		X	
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?		X	X		X	
Perspectiva						
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X		X		X	
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X		X			X
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X		X		X	
Estructura						
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X		X		X	
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X		X		X	
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X		X		X	
Estrategias y comparadores						
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X		X		X	
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?		X		X		X
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?	X			X	X	
Tipo de modelo						

¿Se ha especificado el modelo?	X		X		X	
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X		X		X	
Horizonte temporal						
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X		X		X	
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X		X		X	
Vías o estados de enfermedades						
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X		X		X	
Duración del ciclo						
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?	X			X	X	
Identificación de datos						
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X		X		X	
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X		X		X	
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X		X		X	
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X		X			X
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X		X	
Modelamiento de datos						
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X		X		X	
Datos de base						
¿La elección de datos de base ha sido descrita y	X		X		X	

justificada?						
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X		X		X	
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?	X			X	X	
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?	X			X		
Efectos de tratamiento						
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X		X		X	
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X		X		X	
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X		X			X
Costos						
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X			X		
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X		X		X	
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X			X	X	
Utilidades						
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?		X	X		X	
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?		X		X	X	
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X			X		
Incorporación de datos						

¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X		X		X	
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X		X		X	
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X		X		X	
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?			X			
Evaluación de la incertidumbre						
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?	X			X		X
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?	X			X		X
Incertidumbre metodológica						
¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?	X			X		X
Incertidumbre estructural						
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X		X		X	
Incertidumbre por heterogeneidad						
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X			X		X
Incertidumbre de parámetros						
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X		X		X	
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?		X	X		X	
Consistencia interna						
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X		X		X	

Consistencia externa						
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X		X		X	
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X			X	X	
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?		X	X			X

Anexo 4. Herramienta 11-E. Formato estándar para reportar el marco y la documentación técnica del modelo

DIMENSIONES DE CALIDAD
Define el Problema de decisión
Evaluar la costo-efectividad de los antipsicóticos empleados en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en Colombia
Define la Perspectiva y justifica su elección
Si bien la GM recomienda tomar la perspectiva social, esta reconoce la poca disponibilidad de información para conducir las evaluaciones económicas desde dicha perspectiva únicamente; teniendo esto en cuenta, la evaluación económica se practicó bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) o tercero pagador.
Define la Estructura
Se realizó un modelo de decisión analítica, diseñado para operar por ciclos anuales en donde se describe el curso natural de la enfermedad. Contiene dos estados absorbentes y dos más de transición.
Define Estrategias y comparadores y justifica su elección
Los medicamentos tenidos en cuenta para la evaluación económica se seleccionaron por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos, que hacen parte del grupo desarrollador de la guía (GDG), a partir de la evidencia clínica existente para los antipsicóticos disponibles en Colombia. Los antipsicóticos seleccionado son: amisulpiride, aripiprazol, clozapina, quetiapina, haloperidol, paliperidona, risperidona y ziprasidona.
Define el Tipo de modelo y justifica su elección
Se escogió un modelo de Cadenas de Markov, dado que los eventos son modelados como estados de transición entre un estado de salud y otro, además, el horizonte temporal se divide en ciclos, en los cuales el paciente puede permanecer o moverse.
Define el Horizonte de tiempo y justifica su elección
En tanto la esquizofrenia es una patología que no tiene cura, el horizonte temporal se delimitó a cinco años, debido a que los expertos clínicos señalan que es un periodo suficiente para determinar el curso de la enfermedad.
Define estados de enfermedades y justifica su elección

El modelo considera el curso completo de tratamiento para la fase de mantenimiento con cuatro estados: mantenimiento, abandono, cambio de antipsicótico y muerte; los dos últimos son absorbentes En el estado de 'mantenimiento' es posible que se presenten eventos adversos asociados con el antipsicótico y la transición puede darse hacia los tres estados restantes. La persona puede abandonar el tratamiento por cualquier causa (adherencia), cambiar de antipsicótico si el personal médico lo considera necesario o morir. El estado de 'abandono' implica un incremento en la probabilidad de recaída, caso en el que los profesionales en salud decidirán, luego del tratamiento de la fase aguda, si mantener el mismo antipsicótico (regresar al estado 'mantenimiento') o cambiarlo (pasar el estado 'cambio de antipsicótico'). También es posible morir. El estado 'cambio de antipsicótico' se planteó como absorbente debido a que no es posible determinar de manera plausible cuál será el curso del tratamiento si se decide emplear otro antipsicótico. Llegar a este implica que el medicamento evaluado no fue efectivo y seguro, o dejó de serlo, y todo lo que pase en adelante no es atribuible a la alternativa inicial. Todos los pacientes, sin importar el estado en el que se encuentren, tienen la misma probabilidad de morir dependiendo de su edad.
Define la duración del ciclo
Un año
Realiza Identificación de datos
Todos los datos de los que se hizo uso fueron descritos en la evaluación
Describe el Modelamiento de datos
Se empleó una Cadena de Markov, modelo ampliamente usado en análisis de costo-efectividad
Describe los Datos de base
Se describen y justifican las bases de información empleadas como bien se detalla de las páginas 22 a la 30
Define los Efectos de tratamiento
Debido a que durante el seguimiento el personal médico decide se continúa con el mismo antipsicótico realizando el balance entre efectividad (prevención de recaídas) y seguridad (perfil de efectos adversos) para cada paciente en particular, un mayor número de recaídas no necesariamente significaría el fracaso del tratamiento. En consecuencia, la decisión del médico tratante de mantener al paciente con el mismo antipsicótico es el mejor indicador de éxito terapéutico. De acuerdo con esto, la efectividad de cada antipsicótico, en términos del modelo, se midió empleando el número de años de vida bajo el mismo esquema de tratamiento.
Define los Costos y fuentes de información

Costos de antipsicóticos, recaída, eventos adversos y tratamiento de mantenimiento. Fuentes de información: *Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de 2012 *Sistema Vademécum Med-Informática - Catálogo Farmacéutico Nacional (Sistema VMI-CFN) *Facturas de pacientes con esquizofrenia tratados en cuatro instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá
Define Utilidades y justifica su elección
En Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general sobre los diferentes estados de salud considerados en esta guía, en el modelo las ponderaciones de utilidad fueron tomadas de los estudios más relevantes publicados en la literatura. Se recabaron utilidades para los siguientes eventos: Acatisia; Diabetes; Distonía; Aumento de peso/Obesidad; Pseudoparkinsonismo/Parkinsonismo. Pues son los efectos adversos más frecuentes y sobre los cuales la presente guía da indicación de tratamiento.
Incorporación de datos
Todos los datos empleados en el modelo han sido referenciados: se tomó información de SISMED, VMI-CFN, facturas de cuatro instituciones hospitalarias, el manual tarifario del ISS de 2001 y literatura científica. Adicionalmente, se hacen explícitos los supuestos y la razón de su planteamiento
Realiza Evaluación de la incertidumbre
Se practicaron análisis de sensibilidad univariados para determinar si la incertidumbre de los parámetros puede modificar las conclusiones de estudio. Adicionalmente, se condujo un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se permitió la variación de todos los parámetros al mismo tiempo.
Incertidumbre metodológica
El análisis de sensibilidad probabilístico incluyó la modelación con valores diferentes para la tasa de pacientes que luego de recaer cambian de medicamento (El supuesto era del 50%). Los resultados mostraron no afectar las conclusiones. Los demás supuestos no fueron modificados, debido a que se trata de supuestos clínicos, no metodológicos.
Incertidumbre estructural
Como se mencionó anteriormente, se condujeron análisis de sensibilidad para evaluar la incertidumbre estructural
Incertidumbre por heterogeneidad
Puesto que no se contempló el análisis de subgrupos, no se realizó análisis de sensibilidad para evaluar la heterogeneidad
Incertidumbre de parámetros
Se llevó a cabo un análisis probabilístico, en el cual se asumió distribuciones de probabilidad para los parámetros.
Consistencia interna
La lógica de la matemática fue revisada por los integrantes del equipo económico del GDG. El modelo se construyó sobre Microsoft Excel obteniendo control sobre los cálculos y los resultados fueron contrastados con la versión de prueba de Tree Age.
Consistencia externa

Ninguno de los resultados muestra ser contra intuitivos. Así mismo, dado que en el país no se ha conducido una evaluación de costo-efectividad comparando todos los antipsicóticos que contempla esta guía, no se ha analizado su consistencia externa

SECCIÓN III

Barreras, facilitadores e indicadores: recomendaciones para la difusión, diseminación, adopción e implementación de las GPC para el manejo de adultos con diagnóstico esquizofrenia

1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para el manejo de adultos con diagnóstico de esquizofrenia (GPC_Esquizofrenia). Las recomendaciones de implementación son globales y deben articularse con el SGSSS de Colombia.

Tal como lo describe la *Guía metodológica para la elaboración de las guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social de Salud colombiano*, una GPC se define como "Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud" (1). De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las conductas clínicas, sin poder remplazar el juicio clínico en cada contexto específico ni llegar a restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad o en una organización. A nivel mundial se reconoce que disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si son conscientes de su existencia y tienen la habilidad para aplicarlas (2, 3).

2. Definición de términos utilizados referentes a implementación

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y

distorsión de los mensajes que se pretenden transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada (4).

- **Difusión:** Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web o envío de copias impresas.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- **Implementación:** Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.
- **Adopción:** Hace referencia a la decisión institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

3. Objetivos

Las recomendaciones contenidas en este documento tienen los mismos alcances definidos para la GPC:

- Presentar estrategias y actividades globales que permitan llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC.
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas de las recomendaciones presentadas en la GPC_Esquizofrenia.
- Priorizar las recomendaciones de la GPC y ofrecer posibles estrategias de solución a las barreras identificadas.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.

4. Alcance

Las recomendaciones contenidas en este documento están alineadas con alcances definidos para la GPC_Esquizofrenia:

- Plantear estrategias globales de difusión y diseminación para la GPC para personas de 18 años o más que tengan diagnóstico de esquizofrenia por el sistema de diagnósticos de *CIE-10* (Categoría F20) con inicio antes de los 60 años.
- Identificar barreras intrínsecas para las recomendaciones planteadas GPC_Esquizofrenia.

5. Identificación de barreras y facilitadores para la GPC_Esquizofrenia

En el contexto de implementación de GPC, las barreras hacen referencia a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Las barreras intrínsecas son aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma, y las barreras extrínsecas son aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se implementará. De otro lado, se consideran facilitadores aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores (5). De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje (6-8). No obstante, en general, podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados.

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas, técnicas basadas en la metodología Delphi, grupos nominales, encuestas, entrevistas, grupos focales, observaciones directas, estudios de casos y exploración con informantes claves (9, 10) (11).

Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos en la tabla 102.

Tabla 131. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras

Intervenciones sobre los profesionales	- Distribución de materiales educativos - Sesiones formativas - Procesos de consenso local - Visitas de un facilitador - Participación de líderes locales de opinión - Intervenciones mediadas por pacientes - Auditoría y retroalimentación - Uso de recordatorios - Uso de medios de comunicación masivos
Intervenciones financieras	- Incentivos* profesionales o institucionales - Incentivos* al paciente
Intervenciones organizacionales	Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. - Orientadas hacia los profesionales - Orientadas hacia los pacientes - Estructurales
Intervenciones regulatorias	Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma. - Cambios en las responsabilidades del profesional - Manejo de las quejas de los pacientes - Acreditación

* *Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo, multas).*

Adaptado de Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). http://epoc.cochrane.org/welcome-epoc-ottawa-website.

La efectividad de estas intervenciones y muchas otras que se les derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 103 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

Tabla 103. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Auditoria y retroalimentación				**X**
Diseminación de materiales educativos		**X**		
Disponibilidad on-line del material	**X**			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			**X**	
Encuentros educacionales didácticos		**X**		
Encuentros educacionales interactivos				**X**
Incentivos financieros	**X**			
Intervenciones administrativas	**X**			
Intervenciones mediadas por pacientes			**X**	
Intervenciones multi-estratégicas				**X**
Intervenciones por medios masivos				**X**
Líderes de opinión local			**X**	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			**X**	
Sistema de calidad continuada	**X**			
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				**X**
Visitas educacionales individuales				**X**

Adaptado por el grupo desarrollador de la Guía Metodológica de Grimshaw, et al.

6. Priorización de las recomendaciones de GPC_Esquizofrenia

Siguiendo las indicaciones de la GDG para priorización de recomendaciones, en la tabla 104 se encuentra la herramienta 13. Se incluye la fuerza de la recomendación como un criterio adicional de priorización. Finalmente, cinco recomendaciones fueron escogidas como prioritarias; se les realizó un detallado estudio de barreras y soluciones que se presentan en la tabla 105.

Tabla 132. Herramienta 13. Matriz de priorización de recomendaciones

Dimensión de Priorización / Número de la recomendación	1.1	1.2.	1.3	1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4	2.1	2.2	2.3.1, 2.3.2	2.4	2.5	2.6	2.7	3.1	3.2	3.3, 3.1.1	3.4	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8.	4.9	5.1	5.2, 5.2.1	5.3	5.4	5.5	6.1	6.2	6.3	6.4	7.1	7.2	7.3	8.1	8.2.1, 8.2.2, 8.2.3, 8.2.4, 8.2.5	8.3	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	N	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	N	S	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N
La intervención hace parte de la atención estándar	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	N
Implica cambios en la oferta de servicios	N	N	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S

Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S	N
Implica un cambio en la práctica	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N
Dificultades específicas en el proceso de implementación	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	No	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N
Otras: Fuerza de la recomendación	F	F	F	F	F	F	D	D	F	F	F	F	F	F	D	F	D	D	F	D	D	D	F	D	F	D	F	F	D	F	D	F	D	F	F	D	F	F	F	D	D	F	F	D	D	D
Priorizada?	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N

N:No, S:Si, D:Débil, F:Fuerte

Recomendaciones priorizadas

- Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico. La evaluación debe incluir como mínimo las pruebas enumeradas en el cuadro 1.
- En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm3, suspenda la clozapina.
- Se recomienda prescribir un antipsicótico a todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, bajo la supervisión de un médico psiquiatra
- Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre en estado de poscrisis o estable debe recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos.
- Se recomienda que el manejo de los pacientes con esquizofrenia se haga primordialmente mediante modalidades que tengan una base comunitaria, que cuenten con un grupo multidisciplinario, el cual trabaje de manera coordinada e integrada, constituido al menos por: médico psiquiatra, enfermero profesional, psicólogo, trabajador social, terapeuta ocupacional y un agente comunitario, y que establezca objetivos de tratamiento específicos basados en las características de cada paciente

7. Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas

Tabla 133. Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores

Recomendación 1.1 **Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico. La evaluación debe incluir como mínimo las pruebas enumeradas en el cuadro 1.**	
Barreras potenciales	**Estrategias de solución y facilitadores**
* Los servicios y recursos destinados a la salud mental se encuentran, en su mayoría, en las principales ciudades del país. Esto dificulta el acceso a personas que viven en regiones aisladas. La centralización de los servicios es una gran barrera. * Puede presentarse un cambio en el flujo normal de trabajo, ya que se recomiendan	* Buscar sistemas de descentralización para ofrecer servicios de salud mental en atención primaria y lograr los objetivos de accesibilidad y equidad * El consultorio médico debe estar dotado con las herramientas necesarias para llevar a cabo las recomendaciones. Debe haber disponibilidad de báscula para medir el peso y cinta métrica para el perímetro abdominal, los cuales se deben registrar en cada visita.

intervenciones como pesar al paciente, medir el perímetro abdominal, y solicitar paraclínicos periódicamente. * En muchos sitios no se cuenta con un sistema de gestión y comunicación que permita generar registros electrónicos confiables y llevar de manera ordenada y actualizada los datos clínicos del paciente. * El estigma que existe hacia las personas que padecen una enfermedad mental dificulta el acceso a los servicios de salud mental e impide que los pacientes reciban tratamiento oportuno (12). * El desconocimiento de las enfermedades mentales por la población general evita que los individuos y sus familias reconozcan la enfermedad mental y busquen tratamiento a tiempo (13).	* Incluir formato en la historia clínica para llevar registro organizado de la fecha en la que se han tomado las medidas, se han realizado los paraclínicos, y se han realizado cambios en su medicamento. * Psicoeducación a la población, con el fin de sensibilizarla acerca de los trastornos mentales y las posibilidades de tratamiento que se ofrecen.
Recomendación 1.3.1 **En los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm³, suspenda la clozapina**	
* Dificultad para el seguimiento hematológico recomendado (cada 72 horas) en ciertas aéreas del país. En zonas aisladas del país puede haber dificultad para que adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, sean valorados por medicina interna si en cualquier hemograma el recuento de leucocitos es menor de 2.000 células/mm3. * Puede haber dificultades para el remplazo de clozapina por otro AP en los casos en que esta debe suspenderse por indicación médica.	* Pacientes en tratamiento con clozapina podrían tener un carné con la fecha de inicio del tratamiento, la dosis y los hemogramas que se le han hecho periódicamente. * Todo paciente en tratamiento con clozapina y leucopenia que tenga dificultades de acceso a servicios de salud debe permanecer hospitalizado para seguimiento hematológico cada 72 horas hasta que aumente el recuento. * Asegurar disponibilidad de AP atípicos diferentes a clozapina en todos los niveles de atención.
Recomendación 2.1 **Se recomienda prescribir un antipsicótico a todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, bajo la supervisión de un médico psiquiatra**	
* No hay disponibilidad de psiquiatra en todos los niveles de atención ni en todas las regiones del país que supervise el tratamiento en fase aguda de adultos con esquizofrenia. Se requiere acceso permanente (presencial o virtual) a la	* Buscar estrategias de integración vertical que permitan ofrecer servicios de especialistas en salud mental en atención primaria. * Realizar jornadas formativas a MD de atención primaria para sensibilizar sobre la importancia de tratamiento de enfermedades mentales.

opinión de un especialista en todas las regiones del país. * No todos los fármacos propuestos en la *Guía* se encuentran disponibles en todo el territorio nacional. Algunos no están contemplados en el POS[38] (14), lo que dificulta su uso. Otros no existen en el territorio nacional, como lo es el lorazepam en ampollas. * El lorazepam requiere ser transportado y almacenado a menos de 30 grados centígrados (15).	* Ofrecer condiciones de trabajo favorables para psiquiatras en regiones aisladas donde se ha identificado la necesidad de especialista. * Facilitar otras modalidades de comunicación para realizar la supervisión a distancia; podría ser por vía telefónica o telepsiquiatría. * Incluir opciones terapéuticas en el POS que permitan disponer de diferentes fármacos para la población. * Establecer las condiciones de transporte y almacenamiento de medicamentos necesarias para conservar adecuadamente los productos.
Recomendación 5.1 **Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre en estado de poscrisis o estable debe recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos.**	
* Los recursos humanos calificados son escasos, se encuentran centralizados; los salarios más altos se encuentran en el sector privado; no hay garantías para el trabajo de los especialistas en el área rural (MD, MD psiquiatras, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales y comunitarios, terapeutas ocupacionales). * Los medicamentos deben ser de alta calidad. Un experto que participó en la guía mencionó que en algunos sitios de trabajo la efectividad del fármaco era baja, requiriendo altas dosis del medicamento para alcanzar respuesta terapéutica.	* Buscar estrategias de descentralización y desinstitucionalización que faciliten el acceso a los servicios de salud mental en Colombia, y de esta manera los pacientes tengan la oportunidad de asistir a controles según ha sido indicado. * Tener estudios de bioequivalencias para todos los fármacos que se formulen en el territorio nacional.
Recomendación 8.1 **Se recomienda que el manejo de los pacientes con esquizofrenia se haga primordialmente mediante modalidades que tengan una base comunitaria, que cuenten con un grupo multidisciplinario, el cual trabaje de manera coordinada e integrada, constituido al menos por: médico psiquiatra, enfermero profesional, psicólogo, trabajador social, terapeuta ocupacional y un agente comunitario, y que establezca objetivos de tratamiento específicos basados en las características de cada paciente**	
* No hay suficientes recursos humanos capacitados y organizados grupalmente para desempeñarse en las modalidades psicoterapéuticas de atención	* Formación a nivel profesional y técnico de trabajadores de la salud con énfasis en salud mental comunitaria con el fin de organizar un sistema de atención en salud mental que permita:

[38] Medicamentos incluidos en el POS según la resolución 5521 de 2013: Clonzaepam, Clozapina, Diazepam, Haloperidol, Lorazepam, Midazolam, Olanzapina, Pioptiazina, Risperidona. No incluidos: Amisulpiride, Biperideno, Flufenazina, Paliperidona, Fluhexifenidino, Ziprazidona.

recomendadas como tratamiento asertivo comunitario. * Se recomienda que el manejo de los pacientes con esquizofrenia se haga primordialmente mediante modalidades que tengan una base comunitaria y con un grupo multidisciplinario. En Colombia la mayoría de servicios de salud mental se encuentran en una base hospitalaria, lo que implicaría alguna reestructuración del modelo actual. Se calcula que en los países de baja renta solo el 52% de los servicios de salud mental tienen su base en la comunidad, una cifra muy baja al compararla con los países de renta alta, donde esta modalidad alcanza el 97% de los servicios de salud mental.	– Descentralización de los servicios. – Desinstitucionalización de los servicios permitiendo mayor atención a nivel comunitario y no hospitalario. – -Inclusión de servicios de salud mental en atención primaria. * Psicoeducación a familiares y cuidadores de pacientes que permita llevar a cabo el manejo ambulatorio.

8. Implementación específica para la GPC_esquizofrenia

Solo recientemente la salud mental ha sido un tema de interés en la agenda de salud pública en Colombia. Con la Ley 1616 de salud mental de 2013 (16), las patologías mentales logran tener mayor inclusión a nivel gubernamental y en la comunidad. La implementación de esta ley se encuentra en proceso de elaboración, y en el momento existe incertidumbre sobre cuál será el modelo en salud mental que adoptará el país.

Por este motivo vale la pena detenernos en los hallazgos encontrados durante el proceso de elaboración de la GPC_Esquizofrenia y reflexionar sobre las necesidades de un sistema de salud mental que cubra las necesidades de la población.

En Colombia los servicios de salud y recursos destinados a la salud mental se encuentran en su mayoría en las principales ciudades del país, y se ha descrito una gran variabilidad interregional en cuanto a la prestación de estos servicios (17). Esto dificultará alcanzar los objetivos de accesibilidad y la equidad a personas que viven lejos de los centros urbanos. Segundo, en la GAI_Esquizofrenia se recomienda que el manejo de los pacientes sea primordialmente mediante modalidades que tengan una base comunitaria y con un grupo multidisciplinario. En Colombia la mayoría de servicios de salud mental se encuentran en una base hospitalaria, lo que implicaría una reestructuración del modelo actual. Se calcula que en los países de baja renta solo el 52% de los servicios de salud mental tienen su base en la comunidad, una cifra muy baja al compararla con los países de renta alta, donde esta modalidad alcanza el 97% de los

servicios de salud mental (18). Esto demuestra que la carencia de servicios mentales comunitarios organizados es una barrera adicional para la implementación de las GPC.

Tercero, la prestación de servicios de salud para manejo de enfermedades mentales en atención primaria es fundamental y permite que un mayor número de personas accedan a los servicios de manera más rápida y temprana (19). En algunos estudios se ha encontrado que en los centros de atención primaria hay una gran carga de trabajo, por lo que el tiempo, el entrenamiento y la supervisión que tienen los MD generales para proveer cuidado a enfermos mentales son insuficientes (19). Con el fin de disminuir esta brecha en la atención se recomienda contar con especialistas en psiquiatría a nivel primario de atención (20).

Por otro lado, según la OMS en los países de baja y mediana renta hay 0,05 psiquiatras y 0,16 enfermeras entrenadas en salud mental por cada 100.000 personas (21). Los recursos humanos calificados son escasos, se encuentran centralizados; los salarios más altos se encuentran en el sector privado; no hay garantías para el trabajo de los especialistas en el área rural (MD, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales y comunitarios, terapeutas ocupacionales) (19).

Finalmente, no hay suficientes recursos humanos capacitados y organizados grupalmente para desempeñarse en las modalidades psicoterapéuticas de atención recomendadas como tratamiento asertivo comunitario. Todas estas barreras y sus posibles soluciones se encuentran descritas en la tabla 104.

A continuación se describen algunas estrategias que han sido estudiadas para mejorar la calidad de prestación de los servicios en salud mental (20).

- **Entrenamiento a trabajadores de la salud en atención primaria:** Busca proveer conocimiento y habilidades en formulación de medicamentos y psicoterapia a MD de atención primaria. El entrenamiento se hace con distribución de materiales informativos, GPC y seminarios. Este modelo, que implica mayor participación de los MD de atención primaria, tiene mayor potencial de impacto en accesibilidad y equidad. Algunos países han realizado módulos educativos para entrenar a los MD de atención primaria en salud mental, ofreciéndoles herramientas prácticas y eficientes de diagnóstico y tratamiento, lo cual se ha traducido en cambios positivos en la práctica clínica y una menor remisión a especialistas. Adicionalmente, se encontró que de esta manera se disminuye el estigma de los trabajadores en salud hacia la enfermedad mental hasta en un 10% (22).

- **Consulta de enlace:** Es una variante del modelo de entrenamiento, y lleva a los especialistas en salud mental a tener una relación educativa con los MD de atención primaria y a apoyarlos en el cuidado individual de pacientes.
- **Cuidado colaborativo:** Incluye aspectos del modelo de entrenamiento y el de enlace. Adicionalmente, hay un nuevo miembro en este grupo "administrador del caso", quien trabaja en conjunto a nivel comunitario con el paciente y lo pone en contacto con los servicios de atención primaria y con los especialistas.
- **Referencia a especialista:** En este modelo la responsabilidad del caso es principalmente del especialista por el tiempo que el paciente requiera tratamiento. Tiene muchas barreras por los altos costos que implica, la gran cantidad de recursos humanos entrenados necesarios y las limitaciones de acceso y equidad.

También se han identificado facilitadores para la implementación de la GPC_Esquizofrenia: 1. La presentación del documento en una versión guía amigable y ajustada a profesionales de la salud y otra versión ajustada a pacientes y cuidadores. 2. El plan de diseminación y difusión que está diseñado para llegar a las diferentes audiencias. 3. El rigor metodológico con el que se realizaron las recomendaciones de la GPC_Esquizofrenia, las cuales son concordantes con los criterios del instrumento AGREE II (23). 4. Los indicadores de seguimiento se han diseñado de tal forma que puedan ser adaptados al SGSSS en Colombia (24). 5. Dos expertos en el tema completaron la herramienta GLIA, con el fin de determinar las barreras intrínsecas de la guía.

9. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC_Esquizofrenia

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

El tablero de indicadores (tabla 105) se estructuró de acuerdo con la guía metodológica, agrupándolos en las siguientes categorías:

1. De estructura: Se refiere a las características del sistema de salud que afectan la capacidad de este para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.
2. De proceso: Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dados por una GPC y que están asociados a desenlaces en salud.
3. De resultado: Describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes. Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general, se prefieren los desenlaces finales, pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana, por lo que también son relevantes.

Tabla 106. Indicadores de seguimiento para la GPC_Esquizofrenia

Tipo de indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Estructura	Porcentaje de instituciones que prestan servicios de salud mental en atención primaria	Número de instituciones públicas y privadas que prestan servicios de salud mental en atención primaria/Número de instituciones públicas y privadas que ofrecen servicios de atención primaria × 100	Anual	Ministerio de Salud	Por definir
Proceso	Porcentaje de MD generales que reciben formación y capacitación en manejo de esquizofrenia	Número de MD generales que completan capacitación (mínimo ocho horas) en GPC_Esquizofrenia/Número total de MD generales que trabajan en las instituciones usuarias de las GPC_ Esquizofrenia	Anual	IPS	Primer año: 40% Tercer año: 95%
	Porcentaje de adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Código CIE-10, F 20) que asisten a cuatro controles anuales con especialista	Número de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Código CIE-10, F20) que asisten al menos cuatro veces al año a consulta con psiquiatra/Total de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Còdigo CIE-10, F20) × 100	Anual	Numerador y denominador: IPS	Primer año: 40% Tercer año: 90%
Resultado	Medición de Índice de masa corporal (IMC) de adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Código CIE-10, F20) en tratamiento con AP	Número de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben tratamiento con algún AP y se registra su IMC en la historia clínica/ Número de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia (Código CIE-10, F20) que reciben tratamiento con algún AP	semestral	Numerador: IPS/Registro de programas. Denominador: EAPB	Primer año: 50% Tercer año: 95%
	Tiempo a reingreso de pacientes con diagnósticos de esquizofrenia (Código *CIE-10*, F20) (25)	Número de días transcurridos entre el alta hospitalaria del ingreso previo y la fecha de un nuevo reingreso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Código *CIE-10*, Categoría F20)	Semestral	IPS	Por definir

10. Evaluación GLIA

Con el fin de evaluar la implementabilidad de las recomendaciones propuestas en la GPC_Esquizofrenia, se aplicó la herramienta GLIA (GuideLine Implementability Appraisal, disponible en http://nutmeg.med.yale.edu/glia/doc/GLIA_v1.pdf), que busca identificar las barreras intrínsecas de la guía y las características que potencialmente permitirán predecir la efectividad en el momento de implementar la *Guía*. Se debe tener en cuenta que lo descrito a continuación es una evaluación general, y el GLIA deberá ser completado por cada una de las instituciones que adoptarán la *Guía*.

Se les aplicó la herramienta GLIA 2.0 a las cinco recomendaciones previamente priorizadas y se evaluaron las ocho esferas incluidas: ejecutabilidad, decidibilidad, presentación y formato, resultados medibles, validez aparente, innovación, flexibilidad y compatibilidad. A continuación se encuentra el resultado de esta evaluación realizada por expertos en el tema y en implementación.

En general, las recomendaciones están redactadas de una forma clara, coherente y comprensible, lo cual facilita la toma de decisiones a los usuarios.

Al evaluar la recomendación 1.1 se encontró que las actitudes y creencias de los usuarios de la *Guía* pueden afectar la ejecutabilidad de esta. Uno de los expertos sugirió realizar un trabajo intensivo de concientización del personal de salud y además incluir las GPC en los planes de formación de estudiantes de pre- y posgrado para familiarizar a los usuarios. En la recomendación 8.1 sobre modalidades psicoterapéuticas basadas en la comunidad también se encontró una barrera: ya no hay equipos entrenados ni centros organizados que presten este servicio, lo que dificulta la ejecutabilidad.

En cuanto al nivel de evidencia, se encontró que todas las recomendaciones evaluadas con GLIA y en general todas las recomendaciones de la *Guía* tienen especificado el nivel de evidencia. Finalmente, en cuanto al registro electrónico de las recomendaciones, este dependerá de la infraestructura de la institución en la que se lleve a cabo. Se considera que las recomendaciones están diseñadas de una manera en que pueden ser medidas cuantitativamente.

Referencias

1. Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Bogotá. Colombia; 2010. Available from: http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf

2. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet. 1993 Nov 27;342(8883):1317—22.
3. Norheim OF. Healthcare rationing-are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines? BMJ. 1999 Nov 27;319(7222):1426—9.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 1997 Aug 15;157(4):408—16.
5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA J Am Med Assoc. 1999 Oct 20;282(15):1458—65.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011 [Internet]. 2011. Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf
7. New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. [Internet]. 2001. Available from: http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/cep_nzgg_hndbk.pdf
8. Van Bokhoven MA, Kok G, van der Weijden T. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. Qual Saf Health Care. 2003 Jun;12(3):215—20.
9. Flores G, Lee M, Bauchner H, Kastner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. Pediatrics. 2000 Mar;105(3 Pt 1):496—501.
10. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. J Fam Pract. 2000 Jun;49(6):507—12.
11. Wiener-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Gillies J, Sheikh A. Practice organisational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. BMC Fam Pract. 2008;9:32.
12. Wahl OF. Stigma as a barrier to recovery from mental illness. Trends Cogn Sci. 2012 Jan;16(1):9—10.
13. Kessler RC, Berglund PA, Bruce ML, Koch JR, Laska EM, Leaf PJ, et al. The prevalence and correlates of untreated serious mental illness. Health Serv Res. 2001 Dec;36(6 Pt 1):987—1007.
14. Ministerio de salud y protección social. República de Colombia. Resolución 0005521 de 2013. Listado de medicamentos del plan obligatorio de salud (POS). [Internet]. 2013. Available from: http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Actualizacin%20POS%202014/ANEXO%2001.pdf
15. Gottwald MD, Akers LC, Liu PK, Orsulak PJ, Corry MD, Bacchetti P, et al. Prehospital stability of diazepam and lorazepam. Am J Emerg Med. 1999 Jul;17(4):333—7.
16. República de Colombia. Ley 1616 de 2013 "Por medio de la cual se dicta la ley de salud mental y se dictan otras disposiciones" [Internet]. de enero de, 2013. Available from:

http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/2013/LEY%201616%20DEL%2021%20DE%20ENERO%20DE%202013.pdf

17. Fabio Sánchez. Descentralización y progreso en el acceso a los servicios sociales de educación, salud y agua y alcantarillado. [Internet]. Bogotá. Colombia; 2006. 72 p. Available from: https://www.dnp.gov.co/Portals/0/archivos/documentos/DDS/Pobreza/En_Que_Vamos/descentralizacion_progreso.pdf
18. Saraceno B, van Ommeren M, Batniji R, Cohen A, Gureje O, Mahoney J, et al. Barriers to improvement of mental health services in low-income and middle-income countries. Lancet. 2007 Sep 29;370(9593):1164—74.
19. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, Whiteford H. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):878—89.
20. Bower P, Gilbody S. Managing common mental health disorders in primary care: conceptual models and evidence base. BMJ. 2005 Apr 9;330(7495):839—42.
21. WHO. Atlas: Mental health resources in the world in 2001.Geneve. World health organization: 2005 [Internet]. 2005. Available from: http://apps.who.int/globalatlas/default.asp
22. MacCarthy D, Weinerman R, Kallstrom L, Kadlec H, Hollander MJ, Patten S. Mental health practice and attitudes of family physicians can be changed! Perm J. 2013;17(3):14—7.
23. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2010 Dec 14;182(18):E839—842.
24. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1446 de 2006. Por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud. 2006.
25. Moreno Domene P, Estévez J, Moreno Ruiz JA. Indicadores de Gestión Hospitalaria. Sedisa sXXI. 2010;17:22.

GLOSARIO

1. **Abandono del tratamiento por cualquier causa:** Suspensión o no adherencia a las intervenciones instauradas por pobre respuesta o falta de eficacia, eventos adversos propios u otras razones, como creencias del paciente, ausencia de conciencia de enfermedad, etc.
2. **Abandono por efectos adversos:** Suspensión o no adherencia a las intervenciones instauradas por presencia de efectos adversos no tolerables o riesgosos para el paciente.
3. **Accidente cardiovascular:** Instauración abrupta de un déficit neurológico que se atribuye a una etiología vascular focal. El mecanismo de daño del tejido cerebral se da por isquemia secundaria a la disminución del flujo sanguíneo. Los primeros síntomas neurológicos se dan en los primeros segundos por falta de glucógeno. Si esto se extiende por más de unos pocos minutos, sucede el infarto o muerte del tejido cerebral comprometido. Incluye una serie de entidades como: el ACV isquémico, ACV hemorrágico, y anomalías cerebrovasculares, como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas.
4. **Agitación psicomotora:** Síndrome inespecífico, de muy variada etiología, que se caracteriza por una alteración del comportamiento motor. Esta consiste en un aumento desproporcionado y desorganizado de la motricidad, acompañado de una activación vegetativa (sudoración profusa, taquicardia, midriasis, entre otras), ansiedad severa, pánico u otros intensos estados emocionales. Se caracteriza por no poder ser controlada de forma voluntaria.
5. **Agranulocitosis:** Disminución en el número de granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos). Se caracteriza por un conteo leucocitario total en el hemograma inferior a $3.000/\mathrm{mm}^3$ y un conteo de granulocitos inferior a $1.500/\mathrm{mm}^3$.
6. **Alteraciones en la conducción cardiaca:** Deterioro eléctrico del sistema de conducción cardiaca en la aurícula y el ventrículo, que se manifiesta como prolongaciones temporales de los intervalos PR, QT, y el complejo QRS.
7. **Anorexígenos:** Sustancias o mediacamentos usados para suprimir el apetito. Se clasifican y diferencian de acuerdo con su efecto, el cual se da principalmente a través de dos vías: 1) Estimulando la vía anorexígena a través de la administración, agonismo o modulación de las siguientes sustancias: leptina, melanocortina, nesfatina, serotonina, histamina, neuromedina U, bombesina, amilina, oxintomodulina, péptidos YY3-36 y PP, enterostatina, o el antagonismo a receptores canabinoides; y 2) De la inhibición de la vía orexígena, con el antagonismo a neuropéptido Y, receptor MCH1, orexinas, galanina y ghrelina.
8. **Antipsicótico:** Hace referencia a diferentes tipos de medicamentos cuya acción común de bloqueo dopaminérgico genera un efecto en el control de síntomas positivos de la esquizofrenia, como los delirios y las alucinaciones.

9. **Antipsicótico atípico:** Medicamento con efecto antipsicótico de segunda generación. Comparte el efecto antagonista dopaminérgico que le otorga control sobre síntomas positivos y tiene un efecto antagónico a nivel de otros receptores, principalmente serotoninérgicos, que disminuye los síntomas negativos de la enfermedad, reduciendo también el riesgo de efectos extrapiramidales.
10. **Antipsicótico típico o de primera generación:** Hace referencia a los primeros mediacamentos usados efectivamente en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Su efecto antipsicótico se explica por un bloqueo dopaminérgico de receptores D2. El bloqueo D2 es indiscriminado en todas las vías dopaminérgicas, lo que causa una variedad de efectos adversos secundarios, como síntomas extrapiramidales, neurolepsis e hiperprolactinemia.
11. **Aumento de peso:** Cambio en el peso corporal que indica un incremento del mismo. Para el contexto del paciente esquizofrénico en tratamiento con antipsicóticos se considera como aumento de peso significativo aquella ganancia equivalente al 7% o superior sobre el peso de base al inicio del tratamiento.
12. **Autoagresión:** Agresión o daño a sí mismo sin intención de suicidio o secundario a perversiones sexuales.
13. **Calidad de vida:** Evaluación personal acerca de satisfacción con la salud física, psicológica, relaciones sociales y el medio, según el contexto cultural, el sistema de valores, metas personales, normas y preocupaciones del individuo.
14. **Cambios en el funcionamiento hepático:** Ascensos en las mediciones de enzimas hepáticas (TGO, TGP, LDH, FA, y bilirrubinas), secundarias al uso de antipsicóticos, que usualmente son un fenómeno benigno que no requiere discontinuación. Existen, sin embargo, formas severas, las cuales se reconocen como elevaciones dos a tres veces por encima de los valores normales.
15. **Cambios en la función renal:** Existen cambios agudos y crónicos de la función renal. La insuficiencia renal aguda se entiende como una elevación de nitrogenados en sangre, de rápida instauración, con niveles de creatinina que se elevan 0,5 mg sobre el valor basal y que se acompaña de oligoanuria (menos de 400 ml/día de orina). Por otra parte, de acuerdo con la tasa de filtración glomerular, se clasifica la insuficiencia renal crónica en leve 50 a 80 ml/min, moderada 30 a 50 ml/min y severa 10 a 30 ml/min.
16. **Conducta violenta:** A diferencia de la agresividad, que es una actitud, la violencia es una conducta. Es siempre una manifestación de la agresividad, aunque se puede expresar agresividad sin necesidad de ser violento. Desde la Real Academia Española se dice del genio arrebatado e impetuoso y que se deja llevar fácilmente de la ira. La violencia no premeditada del enfermo mental está precedida de un pródromo de aceleración de agitación psicomotora. Este pródromo puede variar en duración entre 30 y 60 minutos antes de desembocar en violencia física. El acto violento puede darse como evento culminante en un paciente agitado, donde se pasa de manera progresiva

de la inquietud a la agitación, luego a amenazas verbales, posteriormente a postura de combate y finalmente al acto violento.

17. **Control de la conducta violenta o agitación:** Hace referencia a la estrategia en el abordaje y manejo del paciente violento. Implica tanto la identificación de los predictores y factores asociados a la conducta violenta como la contención, modulación, restricción e intervención farmacológica de la conducta violenta. También el aprovechamiento del espacio y contexto, siempre como prioridad de la garantía de la seguridad del equipo tratante.
18. **Convulsiones:** Término procedente del latín *sacire,* que significa "tomar posesión de", un evento paroxístico debido a anormales y excesivas descargas hipersincrónicas provenientes de un conglomerado de neuronas en el sistema nervioso central. Pueden darse diversas manifestaciones dependiendo de la distribución de las descargas, desde la actividad convulsiva muscular dramática hasta fenómenos no discernibles por el observador. Un principio fundamental de acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y su clasificación internacional propuesta en 1981 es que las convulsiones pueden ser parciales (focales) o generalizadas. En las primeras la actividad convulsiva está restringida a áreas discretas de la corteza cerebral. Las convulsiones generalizadas involucran regiones difusas de la corteza en forma simultánea.
19. **Creatinina:** Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (un nutriente útil para los músculos). Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que normalmente filtran los riñones, excretándolo por la orina. Su medición en sangre se convierte así en la mejor forma de monitorizar la función renal.
20. **Depresión respiratoria:** Disminución del impulso muscular de la respiración espontánea que lleva a la falla de proveer adecuadamente oxígeno a las células del cuerpo y remover de ellas el exceso de dióxido de carbono.
21. **Diabetes:** Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. Se evidencia en la presencia de hemoglobina glicosilada (HbA1C) > 6,5%, glucosa en ayuno > 126 mg/dl y glucosa posprandial > 200 mg/dl.
22. **Dieta:** Conjunto de nutrientes que se ingieren durante el consumo habitual de alimentos. Se considera equilibrada si aporta los nutrientes y energía en cantidades tales que permiten mantener las funciones del organismo en un contexto de salud física y mental. Esta dieta equilibrada es particular de cada individuo y se adapta a su sexo, edad, peso y situación de salud.
23. **Disminución de peso:** Es la disminución del peso corporal existente.
24. **Disquinesia tardía:** Secundario al bloqueo crónico de los receptores D2 en la vía nigroestriada se da un trastorno hipercinético del movimiento conocido como disquinesia tardía. Se caracteriza por

movimientos faciales y de la lengua —como masticación constante—, protrusión de la lengua y muecas exageradas de la cara, así como por movimientos rápidos de las extremidades, espasmódicos o coreiformes.

25. **Efectividad:** Grado en que una intervención específica, cuando se aplica en circunstancias habituales, produce el efecto esperado.
26. **Efectos adversos:** Cualquier experiencia no deseada asociada con el uso de un medicamento.
27. **Eficacia:** Grado en que una intervención produce un efecto beneficioso bajo condiciones ideales, que se evalúa solamente en sujetos absolutamente colaboradores.
28. **Ejercicio:** Realización de cualquier actividad física, con el fin de mantener en forma el organismo y mejorar la salud, o como medio para restablecer el estado de salud de determinados órganos y funciones corporales.
29. **Electrocardiograma:** Registro gráfico de la actividad eléctrica del miocardio, con el fin de detectar las anomalías en la transmisión del impulso cardiaco a través del tejido conductor del músculo.
30. **Enfermedad cardiovascular:** Término que comprende las enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos. En esencia, es la patología secundaria al desarrollo de ateroesclerosis en los vasos coronarios, secundario a múltiples factores de riesgo, como tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, entre otros. Lo anterior, sumado a los procesos inflamatorios locales, produce alteraciones de la circulación coronaria.
31. **Estado global (Clinical Global Impression):** La escala de impresiones clínicas globales (*Clinical Global impressions CGI Scale*) es una herramienta para el clínico para cuantificar y medir el progreso del paciente y su respuesta al tratamiento a través del tiempo. Esta escala fue desarrollada para ser usada en los estudios clínicos auspiciados por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH), registra la valoración del clínico sobre el funcionamiento global del paciente al iniciar un estudio y posterior a la administración de un tratamiento. Se evalúan dos aspectos: a) la severidad de la psicopatología —de 1 a 7—, y b) los cambios desde el inicio del tratamiento también en una escala de 7 puntos. La escala captura las impresiones del clínico más allá de una lista de chequeo de síntomas.
32. **Estancia hospitalaria:** Tiempo de confinamiento de un paciente en un hospital u otro tipo de institución de salud.
33. **Fase aguda:** Dentro de las fases del curso clínico de la esquizofrenia que se desarrollan de forma subsecuente, sin barreras delimitadas ni precisas entre sí, la *fase aguda* se caracteriza por psicosis florida y alta severidad de síntomas positivos y negativos.
34. **Fase de mantenimiento (estabilización y estable):** La que aparece posterior a la *fase aguda*. La *fase de mantenimiento* se caracteriza por una remisión sintomática sostenida; se divide en una *fase de estabilización,* en la que los síntomas disminuyen progresivamente en severidad, y una subsecuente *fase estable*, en la que dicha reducción sintomática se mantiene en el tiempo.

35. **Funcionamiento cognitivo:** Modo operativo del conjunto de procesos mentales que incluye la atención, memoria, lenguaje, razonamiento, planeación y toma de decisiones.
36. **Funcionamiento social:** Conjunto de competencias interpersonales, laborales y comunitarias que determinan el desempeño de un individuo.
37. **Glicemia:** Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.
38. **Hemoglobina glicosilada:** Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4. Su medición se utiliza como prueba de laboratorio, muy útil en el seguimiento y control de la diabetes mellitus, al medir la proporción de azúcar en la sangre en un período de tres meses.
39. **Hemograma:** Se conoce también como conteo sanguíneo completo o biometría hemática; expresa el número absoluto, proporción y variaciones en cantidad y morfología de los elementos sanguíneos.
40. **Heteroagresión:** Comportamiento destructivo del paciente en sus actitudes, verbalizaciones o su accionar corporal frente a su entorno.
41. **Hiperglicemia:** Nivel anormalmente alto de glucosa en la sangre. Funciona como medición para el diagnóstico de diabetes mellitus (glicemia en ayuno > 126 mg/dl y glicemia posprandial > 200 mg/dl).
42. **Hiperprolactinemia:** En el contexto de la terapia antipsicótica, hace referencia a la elevación anormal de los niveles séricos de prolactina que puede ser secundaria al bloqueo dopaminérgico en la vía tuberoinfundibular. Se manifiesta clínicamente con galactorrea y amenorrea, y puede generar infertilidad, desmineralización ósea en mujeres posmenopáusicas, disfunción sexual y ganancia de peso.
43. **Hipotensión arterial ortostática:** Se caracteriza por una caída mayor a 20 mmHg en la presión arterial sistólica o mayor a diez mmHg en la presión arterial diastólica posterior a tres minutos de un cambio postural del supino al sentarse o erguirse. Se acompaña también de un aumento de quince latidos por minuto lpm de la frecuencia cardiaca de forma compensatoria. Causa una amplia variedad de síntomas, incluyendo pérdida o disminución de la visión, aturdimiento, diaforesis, hipoacusia, palidez y debilidad. El síncope sobreviene cuando el descenso en la presión arterial compromete la perfusión cerebral.
44. **Índice de masa corporal:** Medida de relación entre el peso y la talla de un individuo, ideada por el estadístico belga Adolph Quetelet, por lo cual se conoce también como índice de Quetelet. Se calcula a partir de la razón entre el peso en kg sobre la estatura en metros.
45. **Infarto agudo de miocardio:** Muerte de una porción del tejido cardiaco cuando el flujo sanguíneo coronario disminuye abruptamente, posterior a una oclusión trombótica de una arteria coronaria, previamente afectada por ateroesclerosis. En menor proporción sucede secundario a émbolos, espasmo coronario y anormalidades congénitas.

46. **Mortalidad global:** Índica la proporción de defunciones sin discriminar la causa respecto al total de la población estudiada en un lugar e intervalo de tiempo.
47. **Mortalidad por otras causas:** Índica la proporción de defunciones por causas no atribuibles a la enfermedad o el medicamento respecto al total de la población estudiada en un lugar e intervalo de tiempo.
48. **Mortalidad por causa del medicamento:** Índica la proporción de defunciones atribuibles al uso del medicamento respecto al total de la población estudiada en un lugar e intervalo de tiempo.
49. **Perfil lipídico:** Grupo de pruebas o exámenes diagnósticos de laboratorio clínico, solicitadas generalmente de manera conjunta para determinar el estado del metabolismo de los lípidos corporales, comúnmente en suero sanguíneo.
50. **Perímetro abdominal:** Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico, por lo general alrededor del ombligo. Es el criterio principal para el diagnóstico de síndrome metabólico por la fuerte relación directa entre esta medición y adiposidad central (2).
51. **Prolongación QT:** Es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el registro electrocardiográfico e indica tanto la despolarización como la repolarización ventricular. Esta médida depende de la frecuencia y por lo tanto su cálculo debe ser corregido para su correcta interpretación. En general debe ser menor a 440 mseg (hombres <430 mseg y mujeres <450 mseg). Se habla de prolongación cuando las mediciones superan estos valores. Valores superiores a 500 mseg son indicadores de riesgo para el desarrollo de arritmias cardiaca de tipo Torsión de Puntas o muerte súbita.
52. **Recaída, exacerbación de síntomas o recurrencia:** Hace referencia a la reaparición de síntomas que alteren el funcionamiento del paciente, aunque las definiciones sintomáticas varían considerablemente; por ejemplo, puede ser considerada como un incremento en los síntomas psicóticos o aumento en el consumo de alcohol o sustancias psicoactivas. Se puede objetivar, al entenderlo como un aumento en más de cinco puntos en algún síntoma positivo para la subescala de psicosis de la PANSS y una puntuación en la escala de Global Assessment of Functioning de 30 o menos (43). Desde el punto de vista operativo se habla de una recaída sí: requiere hospitalización, o aumentó el 25% el puntaje respecto a la puntuación basal de la escala de medición de síntomas psicóticos, o aumentó 10 puntos la escala PANSS si la puntuación anterior era menor o igual a 40, o presentó: conductas autolesivas, ideación suicida y homicida, o conductas violentas que ameritaron intervención, o un deterioro clínico medido como una puntuación de 6 0 7 en el CGI .
53. **Recuperación:** Proceso que hace referencia a "la experiencia individual que tiene cada persona de sentir que puede desarrollar su vida en una forma plena, con sentido, perteneciendo y contribuyendo positivamente a su comunidad" (39). También es un proceso individual que tiene un significado particular para cada persona y que va más allá de la recuperación sintomática o remisión (1). Se considera para efectos de la *Guía* que una persona está recuperada si durante por

lo menos dos años tiene una puntuación igual o menor a 4 en la BPRS, realiza una actividad regular de tiempo completo o medio tiempo como estudiar, tiene un trabajo remunerado o voluntario, es independiente (por ejemplo, para la toma de medicación, el manejo del dinero) y participa en actividades sociales y recreativas.

54. **Remisión:** Desaparición o presencia de síntomas leves de los dominios sintomáticos relacionados con ideación delirante, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado, síntomas catatónicos y síntomas negativos, que se mantienen por un período mínimo de seis meses.
55. **Reproducibilidad:** Hace referencia a las características de un instrumento o un diagnóstico, y de quienes lo emplean, de llegar a la misma conclusión, puntuación, etc., cuando se evalúa el mismo paciente de forma independiente.
56. **Resistencia:** Implica una falta persistente de mejoría clínica, pese a la administración de un tratamiento adecuado. La APA establece que la resistencia es una pobre o nula respuesta ante la instauración de una terapia antipsicótica múltiple (por lo menos dos) con duración (seis semanas) y dosis terapéutica adecuada. Una buena forma de objetivar esta medición es definirla para el tiempo descrito como una reducción <20% en la escala BPRS, con un puntaje total de esta >35 y >3 del CGI-Severity score (*Clinical global impression scale*.
57. **Respuesta al tratamiento:** Evaluación de las mejorías observables a corto plazo sin proveer una guía significativa en la práctica clínica respecto al manejo a largo plazo. Se entiende también como un estado de ausencia de síntomas significativos. En esquizofrenia un paciente se encuentra en remisión si ocho ítems de las escala PANSS, o sus correspondientes ítems en las escala BPRS, o en la escala SANS (*Scale for the assessment of negative symptoms*), son clasificados como levemente presentes o mejor y persisten así por un período de seis meses (23).
58. **Sedación prolongada:** La sedación es un *continuum* que progresa de un estado mínimo a uno profundo, que es dosis dependiente. El nivel de sedación se puede derivar de la escala Ramsey usada comúnmente en cuidados intensivos y de la Escala de Valoración del Observador de Alertamiento y Sedación. Los cinco niveles se clasifican de la siguiente forma: 1) Sedación mínima (despierto pero calmado, poca presencia de embotamiento, ansiolisis). 2) Moderado (despierto pero sedado, enlentecimiento, voz farfullante). 3) Moderado (dormido pero alertable al llamado). 4) Profundo (dormido, respuesta a estímulo motor). 5) Profundo (dormido, no alertable).
59. **Seguridad:** Se relaciona con la probabilidad que tiene un medicamento de presententar efectos adversos que provocan desde molestias leves hasta graves repercusiones en la salud del individuo, incluso la muerte.
60. **Síncope:** Pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural causadas por una disminución de flujo sanguíneo hacia el cerebro, que se asocia a un aumento en el tono vagal y vasodilatación periférica, con posterior recuperación espontánea. Puede ocurrir repentinamente, sin advertencia,

o puede estar precedido de síntomas de desvanecimiento (presíncope) como lo son aturdimiento, mareo, sensación de calor, diaforesis, náusea y visión borrosa que ocasionalmente progresa a ceguera transitoria.

61. **Síndrome metabólico:** De acuerdo con el consenso mundial expresado por la IDF, se considera que una persona tiene síndrome metabólico si como primer criterio presenta obesidad central en hombres >90 cm y en mujeres >80 cm (de acuerdo con las mediciones para la población asiática que extrapolan para Centro y Suramérica) y dos de los siguientes criterios secundarios: a) triglicéridos ≥150 mg/dl o en actual tratamiento para hipertrigliceridemia; b) HDL bajo, <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres o que estén en tratamiento para esta condición; c) hipertensión arterial (≥130 sistólica/85 diastólica) o en tratamiento previo para HTA; y d) glicemia en ayunas >100 mg/dl o DM 2 diagnosticada previamente. Estos valores son consistentes con los puntos de corte del ATP III.
62. **Síndrome neuroléptico maligno:** Condición idiosincrática inducida por el uso de neurolépticos descrita por primera vez en 1960 en relación con el tratamiento con haloperidol. Sin embargo se ha descrito también secundario al uso de AP atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina), a otros antagonistas D2 —como la metoclopramida— y en el retiro de medicamentos antidopaminérgicos en general. Aunque el mecanismo fisiopatológico específico no es claro, se sospecha que se relaciona con el bloqueo dopaminérgico por antagonismo D2 al nivel del núcleo estriado e hipotálamo. Además de las alteraciones en el estado mental, esta condición se caracteriza por la tríada clínica consistente en anormalidades motoras (bradicinesia y rigidez muscular), disfunciones autonómicas (presión arterial inestable, diaforesis y taquicardia) e hipertermia. Se correlaciona con hallazgos paraclínicos dados por elevación de creatinina fosfokinasa, enzimas hepáticas y leucocitosis. La mortalidad secundaria a esta condición se estima alrededor del 10% y su manejo básicamente es soporte hemodinámico, suspensión del medicamento causante y ocasionalmente uso de agonistas dopaminérgicos como bromocriptina y dantrolene.
63. **Síntomas extrapiramidales agudos:** Cuando los receptores D2 son bloqueados en la vía nigroestriada se producen ciertas alteraciones de los movimientos que pueden simular a los que se evidencian en la enfermedad de Párkinson, por lo que se ha llamado también "parkinsonismo inducido por medicamentos". La vía nigroestriada hace parte del sistema nervioso extrapiramidal; por tal razón estos movimientos asociados al bloqueo D2 también han sido llamados síntomas extrapiramidales:

    a. **Distonía aguda.** Contracciones sostenidas de músculos antagonistas que dan origen a posturas anormales y movimientos lentos de torsión por la activación muscular simultánea (cocontracción).

b. **Acatisia.** Necesidad imperiosa del paciente de estar en constante movimiento que se acompaña de sentimientos subjetivos de inquietud, irritabilidad, o disforia. Se traduce en la incapacidad del paciente para relajarse y estar quieto, movimientos de balanceo mientras está sentado y actividad alterna rápida de sentarse y levantarse.

c. **Parkinsonismo.** Se encuentra dentro de los trastornos hipocinéticos, que se caracterizan por una disminución de la amplitud y lentitud de los movimientos. El parkinsonismo se caracteriza por bradicinesia, rigidez en rueda dentada, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales.

64. **Síntomas psicóticos negativos:** Síntomas de tipo deficitario que incluyen problemas de concentración y memoria, aislamiento social, problemas en la comunicación y el afecto, dados por apatía y aplanamiento, pobre higiene personal y disminución en el interés y la motivación para las actividades cotidianas. Son síntomas característicos de la fase prodrómica o de la resolución posterior a la fase aguda.
65. **Síntomas psicóticos positivos:** Síntomas productivos de la enfermedad que incluyen alucinaciones, delirios y alteraciones comportamentales. Son característicos de la fase aguda de la enfermedad.
66. **Sobrepeso:** Estrictamente, es el aumento del peso corporal por encima de un patrón dado en relación con la talla. Este patrón, según la OMS, es el índice de masa corporal, el cual se encuentra entre 25 kg/cm^2 y 29,9 kg/m^2 (52).
67. **Somnolencia:** Queja constante de sueño excesivo durante el día que afecta la vida diaria del paciente. Puede comprometer el funcionamiento laboral y relacionarse incluso con accidentes en el trabajo o al conducir.
68. **Suicidio:** Acto deliberado de quitarse la vida.
69. **Transaminasas:** También conocidas como aminotransferasas (TGO y TGP), sus niveles en sangre se utilizan para detectar posibles patologías en las funciones del hígado. Cuando los hepatocitos están dañados la permeabilidad de sus membranas aumenta y se liberan estas enzimas a la sangre en grandes cantidades. Su elevación es un proceso inespecífico que puede ocurrir en casi todas las enfermedades hepáticas y en numerosas extrahepáticas.
70. **Validez:** Se refiere a la veracidad de un diagnóstico o abordaje clínico reflejen la "realidad" de la situación. Lo válido se evalúa de acuerdo con un patrón de oro o criterio de validez.