



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina para la esquizofrenia (Revisión)

Matthews PRL, Horder J, Pearce M

Matthews PRL, Horder J, Pearce M.
Selective noradrenaline reuptake inhibitors for schizophrenia
(Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina para la esquizofrenia).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD010219.
DOI: [10.1002/14651858.CD010219.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010219.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina para la esquizofrenia

Paul R L Matthews¹, Jamie Horder², Michael Pearce³

¹North Kildare Mental Health Service, Kildare West Wicklow MHS, Celbridge, Ireland. ²Department of Forensic and Neurodevelopmental Sciences, King's College London, London, UK. ³Department of General and Older Adult Psychiatry, Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK

Contacto: Paul R L Matthews, North Kildare Mental Health Service, Kildare West Wicklow MHS, Celbridge Community Health Centre, Shackleton Road, Celbridge, Co. Kildare, Ireland. paul.matthews@hse.ie.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esquizofrenia.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 1, 2018.

Referencia: Matthews PRL, Horder J, Pearce M. Selective noradrenaline reuptake inhibitors for schizophrenia (Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina para la esquizofrenia). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD010219. DOI: [10.1002/14651858.CD010219.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010219.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La esquizofrenia es con frecuencia una enfermedad crónica e incapacitante con un rango heterogéneo de síntomas. Los síntomas positivos generalmente responden a los antipsicóticos aunque los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia son difíciles de tratar con antipsicóticos convencionales e impactan de forma significativa en la calidad de vida y los resultados sociales. Los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN) aumentan los niveles de dopamina y noradrenalina prefrontal sin afectar significativamente los niveles de dopamina subcortical, lo cual los hace un candidato atractivo para el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos.

Objetivos

Investigar los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN), en comparación con un placebo o un tratamiento de control, en pacientes con esquizofrenia.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register) (hasta el 7 febrero 2017) que se basa en búsquedas regulares en MEDLINE, Embase, CINAHL, BIOSIS, AMED, PubMed, PsycINFO y en registros de ensayos clínicos. No hay limitaciones de idioma, fecha, tipo de documento ni estado de publicación para la inclusión de los archivos en el registro. Se revisaron las referencias de todos los estudios incluidos para obtener estudios relevantes adicionales.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparaban los IRN con un tratamiento de control o un placebo en pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados (como el trastorno esquizoafectivo) diagnosticados por cualquier medio. Se incluyeron ensayos que cumplieron con los criterios de selección y proporcionaron información utilizable.

Obtención y análisis de los datos

Se inspeccionaron de forma independiente todas las citas de las búsquedas, se identificaron los resúmenes relevantes y se extrajeron de forma independiente los datos de todos los estudios incluidos. Para los datos binarios se calculó el cociente de riesgos (CR), para los datos continuos se calculó la diferencia de medias (DM) y para los resultados cognitivos se derivaron los tamaños del efecto de la diferencia de medias estandarizada (DME), todos con intervalos de confianza (IC) del 95% y mediante un modelo de efectos aleatorios. Se evaluó

el riesgo de sesgo para los estudios incluidos y se utilizó el enfoque GRADE para producir una tabla de “Resumen de los hallazgos” que incluyó los principales resultados de interés predeterminados.

Resultados principales

La búsqueda identificó 113 registros. Se obtuvo el texto completo de 48 de estos registros para realizar una inspección más cercana. Se incluyen dieciséis ensayos que asignaron al azar un total de 919 participantes. La mayoría de los ensayos incluyó a adultos con esquizofrenia o enfermedades similares que estaban hospitalizados y aunque fueron caracterizados de forma deficiente, la mayoría pareció incluir a pacientes con una presentación crónica. El IRN de la intervención en nueve de los 16 ensayos fue la reboxetina, y la atomoxetina y la viloxazina se utilizaron en los ensayos restantes. 14 ensayos compararon IRN con placebo. Sólo dos ensayos proporcionaron datos para comparar los IRN con un control activo y ambos compararon reboxetina con citalopram aunque a las cuatro semanas y a las 24 semanas respectivamente, por lo cual no fue posible agruparlos en un metanálisis.

Un ensayo se describió como “abierto” y se consideró en alto riesgo de sesgo para la asignación al azar y el cegamiento, tres ensayos estuvieron en alto riesgo de sesgo de deserción, seis en cuanto al informe y dos para otras fuentes de sesgo. Los resultados principales de interés fueron la respuesta significativa o la mejoría en el estado mental positivo/negativo, el estado global y el funcionamiento cognitivo, las puntuaciones del funcionamiento cognitivo, la respuesta significativa o la mejoría en la calidad de vida y la incidencia de náuseas. Todos los datos para los resultados principales se midieron a corto plazo.

IRN versus placebo

Los resultados del estado mental mostraron tasas significativamente mayores de mejoría en las puntuaciones de los síntomas negativos (un ECA, $n = 50$; CR 3,17; IC del 95%: 1,52 a 6,58; evidencia de muy baja calidad) con los IRN en la PANSS negativa. No se informaron datos para la respuesta significativa ni la mejoría en los síntomas positivos, aunque las puntuaciones positivas promedio de la PANSS de la variable de evaluación estuvieron disponibles y no mostraron ninguna diferencia entre los IRN y el placebo (cinco ECA, $n = 294$; DM -0,16; IC del 95%: -0,96 a 0,63; evidencia de baja calidad). La mejoría en el estado clínico global fue similar entre los grupos (un ECA, $n = 28$; CR 0,99; IC del 95%: 0,45 a 2,20; evidencia de calidad muy baja). No se informaron los datos de la respuesta significativa ni la mejoría en el funcionamiento cognitivo. Las puntuaciones cognitivas compuestas promedio no mostraron ninguna diferencia entre los IRN y el placebo cuatro ECA, $n = 180$; DME 0,04; IC del 95%: -0,28 a 0,36; evidencia de baja calidad). No se informaron los datos de la respuesta significativa ni la mejoría en la calidad de vida, sin embargo, se informaron las puntuaciones promedio de la variable de evaluación del GQOLI-74. Los que recibieron IRN tuvieron mejores puntuaciones en la calidad de vida en comparación con placebo (un ECA, $n = 114$; DM 9,36; IC del 95%: 7,89 a 10,83; evidencia de calidad muy baja). Los retiros por todas las causas no difirieron entre los grupos de tratamiento (8 ECA, $n = 401$; CR 0,94; IC del 95%: 0,63 a 1,39; evidencia de calidad moderada). Las tasas de náuseas no fueron mayores con los IRN (tres ECA, $n = 176$; CR 0,49; IC del 95%: 0,10 a 2,41; evidencia de baja calidad).

Conclusiones de los autores

Los resultados aportan evidencia tentativa de calidad muy baja de que en comparación con placebo, los IRN (específicamente la reboxetina) puede tener un beneficio en los síntomas negativos de la esquizofrenia. La evidencia limitada también indica que los IRN no tienen ningún efecto sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia ni el funcionamiento cognitivo. Por lo general los IRN parecen presentar buena tolerabilidad sin diferencias reales en los efectos adversos como las náuseas observadas entre los IRN y el placebo. Sin embargo, estos resultados se basan en un seguimiento a corto plazo y son de calidad deficiente — se necesita más evidencia de buena calidad. Se necesita un ECA grande de la reboxetina durante un período más largo, centrado específicamente en los síntomas negativos y cognitivos así como un informe más detallado e integral de los resultados, incluidos los eventos adversos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Administración de inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN) para el tratamiento de la esquizofrenia

Pregunta de la revisión

¿Los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN) son efectivos para tratar los síntomas, en particular los síntomas negativos, de la esquizofrenia?

Antecedentes

Los pacientes con esquizofrenia a menudo tienen síntomas positivos como oír voces (alucinaciones), creencias extrañas (delirios) o pensamientos confusos (trastorno del pensamiento formal). Los mismos pueden ser tratados con éxito con antipsicóticos. Los pacientes con esquizofrenia también tienen síntomas negativos como aislamiento social o falta de motivación y síntomas cognitivos como dificultades para tomar decisiones y problemas con la atención o la memoria. Los síntomas negativos a menudo son a largo plazo y reducen la calidad de vida. A diferencia de los síntomas positivos, hay una falta de fármacos efectivos para tratar estos síntomas negativos.

Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (como la reboxetina o la atomoxetina) son fármacos que podrían ayudar con los síntomas negativos de la esquizofrenia en particular. Ha habido ensayos que investigan la efectividad de los IRN para los pacientes con

esquizofrenia aunque los resultados encontraron que los IRN tuvieron un beneficio pequeño. Sin embargo, estos fueron estudios muy pequeños. Se deseaba observar si la combinación de los resultados de todos estos ensayos aportaría evidencia de mejor calidad.

Búsqueda y características de los estudios

El especialista en información del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (Information Specialist of Cochrane Schizophrenia) buscó en su registro especializado ensayos relevantes hasta febrero de 2017. Se encontraron dieciséis ensayos que podían incluirse. Estos ensayos asignaron al azar a 919 adultos con esquizofrenia para recibir un IRN, un placebo (tratamiento simulado) o un antidepresivo. Todos los participantes siguieron recibiendo los fármacos antipsicóticos que ya estaban tomando. La mayoría de los ensayos incluyeron participantes que estaban en el hospital y que habían tenido síntomas de esquizofrenia durante mucho tiempo.

Resultados clave y calidad de la evidencia disponible

Las áreas principales de interés fueron el efecto de los IRN en la mejoría del estado mental y global, el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida para los pacientes con esquizofrenia; y si los IRN causan efectos secundarios desagradables como náuseas.

Se encontró que en comparación con el tratamiento de placebo, los IRN (reboxetina en particular) tienen un efecto sobre la mejoría de los síntomas negativos. Sin embargo, no se encontró evidencia de que los IRN tuvieran un efecto sobre la mejoría de los síntomas positivos, el funcionamiento cognitivo ni la incidencia de náuseas. Un ensayo informó un beneficio de la reboxetina en las puntuaciones de la calidad de vida.

Conclusiones

Los resultados de la revisión deben visualizarse con cuidado debido a que la calidad de la evidencia disponible es muy baja debido al tamaño pequeño de los estudios y la calidad deficiente de los ensayos. Para establecer conclusiones firmes con respecto a la efectividad de los IRN para los pacientes con esquizofrenia se necesitan ensayos más grandes y de mejor calidad de los IRN. Los mismos deben ser a largo plazo y considerar en particular los síntomas negativos y cognitivos así como los efectos secundarios.