



Statu quo: ¿qué nos dicen los estudios observacionales?

Diego Hidalgo-Mazzei

Unidad de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España.

RESUMEN

Palabras clave:
Adherencia
Antipsicóticos
Estudios observacionales
Estudios pragmáticos
Polifarmacia

Los estudios clínicos controlados y aleatorizados ofrecen inmejorables condiciones metodológicas para garantizar su validez interna atendiendo a sus estrictos criterios de inclusión y mecanismos para controlar sesgos. Sin embargo, además del elevado costo que implican, los pacientes y los tratamientos estudiados no siempre son representativos de los pacientes de la práctica clínica real, quienes en un importante porcentaje presentan condiciones comórbidas y diferentes niveles de gravedad. Además, a menudo reciben tratamiento combinado, lo cual es especialmente relevante en el trastorno bipolar. Los estudios pragmáticos y observacionales ofrecen un diseño capaz de estrechar esta brecha aumentando su validez externa, es decir, su capacidad de extrapolar resultados a la práctica clínica habitual. Entre los pragmáticos, el Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) en Estados Unidos demostró el importante porcentaje de comorbilidades, la frecuente pobre adherencia terapéutica y la escasa utilidad de los antidepresivos durante las fases depresivas, mientras que fortaleció la evidencia del uso de antipsicóticos como la quetiapina durante las fases de mantenimiento. A nivel europeo, los estudios observacionales multicéntricos, como el EMBLEM y el WAVE-BD, además de encontrar tasas similares de pobre adherencia con importantes repercusiones sobre la evolución y los costos directos, demostraron la utilidad de los antipsicóticos atípicos durante las fases maníacas, mixtas e incluso depresivas. Además, revelaron la gran frecuencia de la polifarmacia con una todavía alta prescripción de antidepresivos durante todas las fases del trastorno. Esto fue confirmado en estudios del mismo tipo en España como el SIN-DESPRES, MANACOR y EXPASEN que, además, han explorado la utilidad y tolerancia de nuevos antipsicóticos en el tratamiento del trastorno bipolar. © 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Status quo: what do observational studies tell us?

ABSTRACT

Keywords:
Adherence
Antipsychotics
Observational studies
Pragmatical studies
Polypharmacy

Randomized, controlled clinical trials offer the best methodological conditions to ensure internal validity, meeting strict inclusion criteria and mechanisms for controlling bias. However, in addition to the associated high cost, the patients and treatments studied are not always representative of those in real-life clinical settings, a significant percentage of whom present comorbid conditions and varying levels of severity. Furthermore, they often receive combination treatments, which is especially relevant in bipolar disorder. Pragmatic and observational studies provide a model that is able to decrease this gap, increasing its external validity, i.e. the ability of results to be transferred to routine clinical practice. Among the pragmatic studies, STEP-BD in the USA has demonstrated a significant percentage of comorbidities, the prevalent lack of treatment compliance and the limited usefulness of antidepressants during depressive phases, whereas evidence for using antipsychotics such as quetiapine during maintenance phases has been strengthened. On a European level, multicenter observational studies, such as EMBLEM and WAVE-BD, in addition to finding similar low compliance rates with significant implications for development and direct costs, demonstrated the usefulness of atypical antipsychotics for manic, mixed and even depressive phases. A high incidence of polypharmacy was also revealed, with antidepressant prescription rates remaining elevated during all phases of the disorder. This finding was confirmed in similar studies in Spain, such as SIN-DESPRES, MANACOR and EXPASEN, which also explored the usefulness and tolerability of new antipsychotics in treating bipolar disorder. © 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Introducción

Los antipsicóticos constituyen un grupo de fármacos de primordial importancia en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) junto a los anticonvulsivos y el litio. La cada vez más sólida y creciente evidencia que poseen ha hecho que las principales guías terapéuticas internacionales consideren a muchos de ellos como tratamientos de primera línea en todas las fases del trastorno¹⁻³. Esta evidencia, en su mayoría, proviene de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) considerados por muchos profesionales el *gold standard* y requeridos durante las primeras fases (II y III) del proceso de aprobación y comercialización por las agencias reguladoras de fármacos. Sin embargo, este tipo de estudios no están exentos de limitaciones, tanto intrínsecas como extrínsecas, que a veces derivan en una notoria discrepancia de sus resultados con la práctica clínica habitual^{4,5}. En la búsqueda de nuevos diseños que permitan estrechar la brecha entre la investigación y la clínica de forma eficiente, los estudios observacionales han despertado en los últimos años un renovado interés. Estos han aportado nuevas y valiosas evidencias en cuanto al uso de antipsicóticos en el TB en condiciones clínicas “reales”⁵. En esta revisión expondremos las ventajas de este tipo de estudios frente a otras opciones, analizaremos los existentes en el campo del trastorno bipolar y expondremos cómo sus resultados pueden ayudarnos en la práctica clínica a tomar decisiones sobre el tratamiento de nuestros pacientes.

Ventajas y limitaciones de los ensayos clínicos controlados aleatorizados

Desde un punto de vista estrictamente metodológico, es difícil argumentar que los ECCA no tengan más ventajas y fortalezas que los diseños observacionales para demostrar la eficacia de un tratamiento. La precisión y la consistencia para estimar efectos gracias al control de los sesgos del usualmente limitado número muestral que estudian, hacen difícil superar su validez interna.

Sin embargo, a diferencia de otras especialidades y enfermedades, en la práctica clínica de pacientes con trastorno bipolar existen un sinnúmero de variables que difícilmente pueden ser controladas por los ECCA debido a los restrictivos criterios de inclusión y exclusión, como la comorbilidad diagnóstica, la polifarmacia, la adherencia terapéutica, las polaridades predominantes, los subtipos de trastorno, la funcionalidad, la suicidabilidad o las psicoterapias simultáneas, entre otras⁵. Por ejemplo, por motivos metodológicos y éticos es difícil que un ECCA que se proponga evaluar un antipsicótico incluya pacientes con alto riesgo de suicidio, aun cuando es bien sabido que este es uno de los mayores y más temidos riesgos en el curso evolutivo del trastorno⁶. Todo esto tiene un gran impacto en la validez externa de estos estudios, es decir, en extrapolar los resultados al entorno clínico real y diario de cualquier psiquiatra que se dedique al tratamiento de pacientes con TB. En otras palabras, la población de pacientes estudiados por los ECCA tiene diferencias importantes con respecto a la población con la que estamos acostumbrados a trabajar todos los días. Además, y debido a las mismas razones, no hay que olvidar la escasa utilidad que ofrecen los resultados de los ECCA en la personalización de cualquier tratamiento debido a la homogeneidad y la excesiva pureza de la población estudiada⁵. A todo esto se suma la falta de criterios estandarizados para definir parámetros en el TB, tal como la respuesta y remisión, a pesar de que recientes consensos intentan paliar este último aspecto⁷. Por último, son pocos los ECCA que evalúan tratamientos antipsicóticos en combinación con otros fármacos, aun cuando esta situación es más la regla que la excepción en el trastorno bipolar^{8,9}.

No menos importantes son las implicaciones económicas, temporales, estructurales y logísticas de estos estudios que afectan a la factibilidad de cualquier proyecto que se plantee este tipo de diseños.

Estudios pragmáticos

Intentando encontrar un punto medio y estrechar la brecha entre las condiciones óptimas de los ECCA y la práctica clínica habitual, los estudios con diseños pragmáticos evalúan intervenciones experimentales en condiciones clínicas reales cuyos resultados son más generalizables y, por tanto, útiles para cualquier clínico. Así, mientras los ECCA buscan evaluar la eficacia de una intervención en comparación con placebo u otro componente activo (*head-to-head trials*) en un entorno controlado, los estudios pragmáticos evalúan su eficiencia comparándolos con otras intervenciones similares o diferentes, en condiciones reales¹⁰. A pesar de sus aparentes ventajas, hasta hoy los estudios con un enfoque pragmático no han permitido sacar conclusiones definitivas en cuanto al tratamiento con antipsicóticos en el TB o la esquizofrenia¹¹. Ello, sin embargo, se debe más bien a la necesidad de mejores diseños y experiencias de este tipo de estudios que a deficiencias en el enfoque *per se*⁵.

En este sentido, el estudio con un enfoque pragmático quizás más paradigmático en el TB, que por su relevancia y resultados es inevitable mencionar, es el STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder). Este programa realizó un seguimiento prospectivo sistematizado hasta 24 meses de más de 4.000 pacientes durante casi 7 años en 22 centros especializados en TB distribuidos por Estados Unidos con el objetivo de determinar los patrones y combinaciones de tratamiento, tanto farmacológicos como psicoterapéuticos, más eficientes durante las distintas fases del trastorno. Para lograr estos objetivos, un grupo de pacientes realizó un seguimiento sistematizado recibiendo su tratamiento habitual durante los 2 años, mientras que otros subgrupos de pacientes fueron incluidos durante cortos períodos de tiempo en ECCA que evaluaban diferentes combinaciones terapéuticas tras las cuales volvieron a recibir su tratamiento habitual.

Entre los pacientes estudiados, uno de los hallazgos más relevantes fue la gran frecuencia de una pobre adherencia terapéutica (24%), lo cual estaba asociado a una mayor gravedad inicial y posterior peor funcionalidad. Además, la comorbilidad con ansiedad y trastorno de uso de sustancias en la población estudiada fue elevada, llegando casi al 50% y asociándose a una más temprana edad de inicio, peor funcionalidad y mayor tasa de suicidio¹². Según los resultados de este mismo estudio, el mayor predictor de suicidio era la presencia de intentos previos.

Otra conclusión relevante del STEP-BD fue la necesidad de explorar tratamientos farmacológicos más eficientes para la depresión bipolar, dada la gran disfuncionalidad que esta conlleva; ya que, tal y como la evidencia previa demostraba, los antidepresivos, combinados o no con eutimizantes, no produjeron mejorías significativas en esta fase durante los ensayos realizados en el marco del mismo¹³. Por el contrario, las intervenciones psicoterapéuticas combinadas con el tratamiento con eutimizantes demostraron ser moderadamente superiores al tratamiento solo con eutimizantes durante la fase depresiva^{14,15}. Respecto a los antipsicóticos, ensayos clínicos realizados en el STEP-BD demostraron que la quetiapina sola o combinada con lamotrigina tiene una adecuada eficiencia y tolerancia en el tratamiento de mantenimiento del TB^{16,17}. Este aspecto se vio reflejado en un constante mayor uso de estos fármacos y del aripiprazol en los años del estudio y en los posteriores, al mismo tiempo que el uso de fármacos como la olanzapina y la risperidona se fue reduciendo progresivamente⁸.

Ventajas y limitaciones de los estudios observacionales

Aunque los estudios observacionales no son capaces de controlar sesgos ni permitir el mismo control sobre la muestra de sujetos estudiada que los ECCA, ofrecen más posibilidades de evaluar un mayor número y diversidad de pacientes, así como los respectivos tratamientos empleados en circunstancias clínicas reales. A esto se suman las mayores posibilidades en cuanto a factibilidad y, por tanto, mayor

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188627>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188627>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)