

E. Álvarez Martínez<sup>1</sup>  
M. Bernardo Arroyo<sup>2</sup>  
M. Roca Bennasar<sup>3</sup>

# CATIE: bienvenidos al mundo real

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría  
Hospital de Sant Pau  
Universitat Autònoma  
Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Psiquiatría  
Hospital Clínic  
Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi  
i Sunyer (IDIBAPS)  
Universitat de Barcelona  
Barcelona

<sup>3</sup> Unidad de Psiquiatría  
Hospital Juan March  
Institut Universitari d'Investigació en Ciències  
de la Salut (IUNICS)  
Universitat de les Illes Balears  
Palma de Mallorca

La esquizofrenia es probablemente la enfermedad mental más compleja que puede aquejar al ser humano y constituye un reto diario para el clínico. La aparición de fármacos útiles para su abordaje a principios de la década de 1950 invirtió la proporción de pacientes con autonomía personal suficiente para vivir en la comunidad en relación a quienes requerían un cuidado permanente. Desde entonces el abanico de fármacos no ha dejado de crecer, con una inflexión destacable a final de la década de 1980 tras la reaparición de la clozapina en el mercado, de probada eficacia a pesar de no inducir efectos adversos extrapiramidales. Las posibilidades de elección de tratamiento farmacológico han seguido aumentando con fármacos que demuestran su utilidad en estudios de eficacia, tal y como las autoridades sanitarias exigen a las compañías farmacéuticas para su comercialización.

En plena era de la medicina científica (basada en pruebas) la elección del fármaco más idóneo debe realizarse, según la Colaboración Cochrane, en una jerarquía de «valores» construida según el rigor metodológico seguido en los estudios clínicos<sup>1</sup>. Esta jerarquía empieza en el ensayo efectuado bajo estrictas condiciones experimentales (aleatorizado, controlado, doble ciego, frente a placebo y/o el mejor fármaco posible, etc.), pasa por los estudios caso-control y termina en las poco «aconsejables» comisiones de expertos. No obstante, para el clínico estas fuentes de conocimiento suponen más bien motivo de insatisfacción<sup>2,3</sup>. En efecto, la alta respuesta a placebo, la exagerada proporción de abandonos, así como las condiciones de inclusión de los pacientes que limitan drásticamente su representatividad en la consulta diaria intranquilizan al psiquiatra y le desaniman a basar sus decisiones en dichos ensayos. De hecho, una de las utilidades de estos estudios es más bien perversa: la elaboración de guías terapéuticas por parte de profesionales académicos o teóricos con escasa formación clínica que sirven eventualmente a las autoridades sanitarias para «dirigir» la prescripción del médico.

Hace pocos años tres grupos importantes de la Colaboración Cochrane que trabajan en esquizofrenia publicaron una reflexión extensa y profunda sobre la utilidad de los estudios de diseño experimental (los ensayos clínicos) en la toma de decisiones del médico psiquiatra<sup>4</sup>. Para responder a sus inquietudes realizaron una revisión sistemática de toda la literatura generada por ensayos clínicos con antipsicóticos, estudiando las variables críticas para el psiquiatra en su práctica diaria. Los resultados fueron demoledores: la mayoría de los pacientes son varones y profesionales de los ensayos clínicos y el perfil de inclusión (colaboradores, autónomos, sin riesgo de auto o heteroagresividad, sin comorbilidad o consumo de otros fármacos o abuso de tóxicos) les aleja del paciente atendido habitualmente; el lugar donde se realizan los ensayos (por regla general unidades para pacientes agudos) representa una mínima parte de los dispositivos donde serán controlados los pacientes; la duración de los estudios (semanas o meses) es muy corta en relación a la duración del tratamiento habitual de la esquizofrenia; las herramientas de evaluación son variables explicativas sin traducción posible a la realidad clínica y el fármaco de comparación acostumbra a ser el haloperidol (que no es precisamente el mejor posible). Los autores concluyen el trabajo afirmando que resulta imprescindible efectuar estudios empleando variables pragmáticas, identificables con la realidad del paciente, de una duración prolongada (más de 1 año), con pacientes reales, en donde uno de los pocos criterios de inclusión sea que el sujeto quiera participar, pacientes con patologías comórbidas, tratamientos adicionales y posibles abusos de sustancias asociados. Deben realizarse en todo tipo de dispositivo asistencial y se debe utilizar como comparador el mejor fármaco posible. Cuestionan incluso la obligatoriedad del «ocultamiento» de la medicación y sólo son inflexibles desde el punto de vista metodológico, como es obvio, en la necesidad de aleatorización.

La oportunidad de este artículo sobrepasó las intenciones de los autores. Ante la aparición de nuevos fármacos con mecanismos de acción matizadamente distintos, la necesidad de información aplicable a la clínica diaria, es decir, al mundo real, era cada vez más acuciante. De hecho las preguntas de mayor relevancia que se planteaba el clínico eran: ¿qué antipsicótico escoger?; ¿el resultado clínico será el

Correspondencia:  
Miguel Roca Bennasar  
Universitat Illes Balears  
Servicio de Psiquiatría  
Ctra. Valldemossa, km 7,4  
07010 Palma de Mallorca  
Correo electrónico: miguel.roca@telefonica.net

mismo eligiendo uno u otro?; ¿aportan todos las mismas ventajas respecto a los antipsicóticos clásicos?

## UN ESTUDIO DE EFECTIVIDAD

Esta necesidad de evaluar en profundidad la efectividad, es decir, utilidad en el mundo real, de los antipsicóticos de segunda generación (que son ya el 90% de los antipsicóticos prescritos en Estados Unidos) frente a los fármacos más antiguos ha motivado la realización del Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)<sup>5-7</sup>. Este estudio ha sido auspiciado por el National Institute of Mental Health (NIMH), de manera independiente de la industria farmacéutica, con el objetivo bien definido de realizar una comparación de la efectividad de los fármacos antipsicóticos. El protocolo fue diseñado y asesorado por reconocidos expertos en el campo de la esquizofrenia, con la colaboración de gestores sanitarios y de representantes de los usuarios, llevándose a cabo entre enero de 2001 y diciembre de 2004 en 57 centros públicos y privados de Estados Unidos.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con olanzapina, perfenazina, quetiapina y risperidona y seguidos durante 18 meses o hasta su discontinuación por cualquier motivo, momento en el que se incluían en otra rama de tratamiento. En enero de 2002, tras su comercialización en Estados Unidos, se incluyó una quinta opción de tratamiento con ziprasidona. Los participantes tenían entre 18 y 65 años de edad, con un diagnóstico de esquizofrenia crónica según criterios DSM-IV. Los pacientes con síntomas de discinesia tardía podían ser reclutados, si bien el plan de aleatorización les excluía del tratamiento con perfenazina. Las dosis de medicación fueron flexibles, según criterio médico, hasta cuatro comprimidos diarios de olanzapina (7,5 mg), perfenazina (8 mg), quetiapina (200 mg), risperidona (1,5 mg) y ziprasidona (40 mg).

La evaluación se basó en un criterio de valoración principal: la discontinuación del tratamiento por cualquier motivo. Los criterios secundarios incluían los motivos concretos de discontinuación, ya fueran falta de eficacia o problemas de tolerancia (aumento del peso, efectos extrapiramidales o sedación excesiva). A los pacientes se les administró la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y la Impresión Clínica Global (ICG) y las evaluaciones se realizaron en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 15 y 18. El ensayo tiene un poder estadístico del 85% para poder identificar diferencias absolutas del 12% en las tasas de discontinuación y se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar el tiempo transcurrido hasta la discontinuación. Los grupos de tratamiento se compararon mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificados.

Se incluyeron 1.493 pacientes en la aleatorización. Las dosis modales medias fueron: 20,1 mg de olanzapina, 20,8 mg de perfenazina, 543 mg de quetiapina, 3,9 mg de risperido-

na y 112,8 mg de ziprasidona. El 74% de los pacientes del análisis por intención de tratar (1.061 de 1.432) discontinuó el tratamiento antes de los 18 meses. Se encontraron diferencias significativas entre los distintos antipsicóticos, tanto en eficacia como en tolerancia. El período de discontinuación más largo por cualquier motivo, incluyendo por falta de eficacia, fue para la olanzapina, así como la duración del tratamiento satisfactorio, con menor tasa de hospitalizaciones por exacerbación. En cuanto a los abandonos del tratamiento debido a efectos secundarios intolerables, la risperidona tuvo la tasa más baja (10%) y la olanzapina la más alta (18%). La olanzapina se asoció con aumento de peso y con mayores aumentos de glucohemoglobina, triglicéridos y colesterol total. No se produjo formación de cataratas con quetiapina. La risperidona se asoció con hiperprolactinemia. No se encontró prolongación del intervalo QT corregido con ziprasidona. La perfenazina mostró mayor incidencia de sintomatología extrapiramidal.

## CONCLUSIONES

El estudio CATIE, con sus virtudes y defectos, tiene la ventaja de devolver a la psiquiatría al mundo real: durante años los clínicos no se han cansado de repetir que los pacientes de la práctica cotidiana difieren en muchos aspectos de los casos incluidos en ensayos clínicos controlados. La efectividad y la eficacia han dejado de ser conceptos analógicos y el CATIE es una apuesta decidida por analizar la efectividad, con variables pragmáticas.

Del estudio CATIE no pueden ni deben extraerse conclusiones precipitadas, a las que algunos gestores sanitarios a veces muestran cierta proclividad. Sería un gran error que los clínicos tomáramos con pinzas y toda clase de cautelas los resultados de este estudio y en cambio los gestores interpretaran a su manera los resultados iniciales: por ejemplo, decidir si un grupo de fármacos antipsicóticos, los clásicos, es más efectivo que otro o aplicar criterios de coste-efectividad a unos datos que no han hecho más que abrir una vía de estudio hasta hace muy poco considerada, de manera equivocada, como un escenario de segunda fila. El CATIE no muestra superioridad de la perfenazina como representante de un tipo de fármacos por las razones que antes hemos aludido. Actuar a partir de esta premisa sería tomar el rábano por las hojas. Los investigadores del CATIE consideraron que no era ético aleatorizar al 15% de pacientes con discinesia tardía al grupo de perfenazina. No es aceptable restringir el acceso a un grupo de fármacos al amparo de estos datos.

Una segunda cuestión relevante es saber si son aplicables estos resultados a la población española. Algunos autores han criticado el CATIE por una inclusión excesiva de varones (75%), que el 40% estuviera casado en algún momento de su vida, que el 30% de pacientes incluidos no tomara medicación alguna cuando se incorporó al estudio y, finalmente, que la edad media de inicio del tratamiento antipsicótico fuera de 26 años. Igualmente se han criticado las dosis utili-

zadas en algunos de los fármacos, que habrían favorecido su mejor tolerancia y empeorado su efectividad o viceversa. En cualquier caso el diseño apoya, con problemas metodológicos imposibles de soslayar en un estudio de efectividad, la posibilidad de generalizar resultados en otras poblaciones fuera de Estados Unidos. La imperfección y divergencias del mundo real de los pacientes psiquiátricos habituales nunca encontrará un diseño «perfecto», sin fisura ni posible crítica alguna, para evaluar la efectividad. Identificar las variables principales de medida en un estudio de estas características resulta complejo y la elección del tiempo hasta la discontinuación parece una solución ajustada a las pretensiones del CATIE.

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, de manejo muy complejo, en la que los pacientes incumplen el tratamiento de manera flagrante y cambian de medicación con frecuencia. Ahora mismo no se puede hablar de un «mejor» tratamiento, dada la gran variabilidad de características y respuestas individualizadas en el marco de la historia y el curso de la enfermedad. En este sentido los resultados del CATIE pueden interpretarse como descorazonadores<sup>8</sup>. Pero la lectura opuesta tiene también argumentos sólidos: la enfermedad dispone de tratamientos diferentes, algunos más efectivos, otros mejor tolerados, y en realidad la disponibilidad de todos ellos, en igualdad de condiciones para el médico y el paciente, constituye la única garantía para una práctica clínica adecuada a los recursos actuales. Éste es el mundo real del tratamiento de la esquizofrenia al que el CATIE nos acerca, quizás en igual medida que los llamados «estándares de oro», en forma de estudios controlados de eficacia. Analizar con rigor la efectividad no será un esquema dorado de la práctica científica, pero merece consideración de plata; de plata de ley.

En España, incluso en Europa, problemas económicos y sanitarios dificultan o impiden claramente la realización de un estudio de efectividad de similares características al amparado por el National Institute of Mental Health. No sólo eso: proyectos de estudios de efectividad en condiciones

pragmáticas tienen, a nuestro entender de manera equivocada, escasas posibilidades de recibir apoyo en las convocatorias públicas de investigación en España. Un estudio de efectividad a largo plazo, incluyendo variables pragmáticas que hagan referencia a la evaluación cognitiva y al rendimiento y la autonomía personal de los pacientes, por ejemplo, sería absolutamente necesario. Si tal diseño no encuentra eco en estos organismos públicos que financian la investigación quizá sea el momento de que otras instituciones científicas se planteen la conveniencia de planificarlos en un futuro más o menos inmediato.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gray GE. Evidence-based medicine: an introduction for psychiatrists. *J Psychiatr Pract* 2002;8:5-13.
2. Freemantle N, Blonde L, Bolinger B, Gerber RA, Hobbs FD. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005;23:747-54.
3. Seeman MV. Clinical trials in psychiatry: do results apply to practice? *Can J Psychiatry* 2001;46:352-5.
4. Gilbody S, Wahlbeck K, Adams C. Randomized controlled trials in schizophrenia: a critical perspective on the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:243-51.
5. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing Clinical and Functional Outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial. *Schizophr Bull* 2003;29:33-43.
6. Stroup TS, McEvoy JP, Swart M, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Project: Schizophrenia Trial Design and Protocol Development. *Schizophr Bull* 2003;29:15-31.
7. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
8. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1286-8.