

*Psiquiatría y evidencia: lecciones de la pandemia***Autores****Mauricio Toledo**

Médico psiquiatra, Facultad de Medicina UCLAEH.

María Penengo

Química farmacéutica. Doctora en Farmacología, Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina UCLAEH.

Juan Pablo García

Médico. Magíster en Farmacología Clínica, Facultad de Medicina UCLAEH.

Correspondencia:
mauricio.toledo1@gmail.com

La pandemia por SARS-CoV-2, más allá del impacto social, político y económico, nos está dejando lecciones en cuanto a los límites del conocimiento y a la génesis de la evidencia. Está claro que saldremos de ella en la medida que generemos conocimiento pertinente. La situación epidemiológica que estamos viviendo coloca en escena el cómo y el para qué se generan datos. En este año se caracterizó una nueva enfermedad, rápidamente se identificó un nuevo virus y se secuenció su genoma; se desarrolló un diagnóstico y protocolos de tratamiento a la luz de la tenue evidencia que se generaba al intentar confirmar la eficacia de viejos medicamentos y nuevos fármacos en una realidad tan demandante como variante. Actualmente ya logramos vacunas, las cuales están siendo probadas en ensayos clínicos controlados (ECC).

Ahora bien, de toda la evidencia generada hasta la fecha, ¿cuál es la que realmente sirve? Los ECC permiten evaluar seguridad y eficacia de un tratamiento determinado disminuyendo los factores de confusión y sesgo, principalmente mediante la aleatorización. Sin embargo, los ECC no son todos iguales. Esencialmente, podemos discriminar 2 grandes tipos: los ensayos explicativos y los pragmáticos. Los primeros son estudios que debido a su diseño tienen como fortaleza una elevada validez interna y son los que habitualmente predominan en la fase III del desarrollo de fármacos. Los estudios pragmáticos son realizados en las condiciones de la práctica clínica diaria. Su fortaleza es, por lo tanto, su validez externa, es decir, sus datos son extrapolables a la población de la práctica cotidiana.

En el contexto de la pandemia, interesa destacar que dos de los cientos de estudios que se están llevando a cabo son los que están

permitiendo tomar decisiones en la clínica. Uno es el estudio Recovery¹ y el otro es el estudio Solidarity.² Lo destacamos porque a nuestro juicio tienen gran relevancia para la clínica. Estos estudios, de tipo pragmático, realizados en las condiciones de la asistencia clínica, han permitido, por ejemplo, determinar la eficacia y condiciones de utilización de la dexametasona o la ineficacia de la hidroxiquina en el tratamiento de covid-19.

En psiquiatría también existe experiencia con ensayos pragmáticos, con ejemplos como Catie³ y CUtLASS.⁴ Sin embargo, estos estudios ya tienen más de 10 años, y en ese lapso nuevos fármacos se han incorporado al mercado. La realidad indica que en estos últimos años no se han llevado a cabo ensayos de corte pragmático que permitan responder cuestiones clínicas esenciales para nuestra práctica clínica, mientras que sí se ha incorporado en el campo de la psiquiatría un nuevo tipo de metaanálisis denominado network metaanálisis (NMA) o metaanálisis en red. Consideramos relevante hacer algunos comentarios respecto a estos estudios, ya que hasta la fecha son los que mayor número de individuos han incluido, con el consiguiente poder estadístico. Por ejemplo, en 2019 se publicó en *Lancet* un metaanálisis en red donde se comparaba la eficacia y tolerabilidad de 32 antipsicóticos de administración oral para el tratamiento agudo en esquizofrenia, donde se incluyeron 402 estudios y 53.463 pacientes. Lo más destacable de sus resultados es que si bien las diferencias en la eficacia fueron discretas entre los diferentes antipsicóticos, las diferencias respecto a la seguridad fueron más marcadas.⁵ Estudios similares se han realizado para los antidepresivos^{6, 7} y también se han realizado NMA en niños y adolescentes.^{8, 9}

El metaanálisis en red evalúa múltiples tratamientos en un solo análisis, incluyendo evidencia directa e indirecta. La evidencia directa es la evidencia obtenida de ECC donde se comparan dos tratamientos, A y B. La evidencia indirecta refiere a la que es obtenida a través de uno o más comparadores comunes; es decir, las intervenciones A y B pueden compararse indirectamente si ambas se han comparado con C en ECC.¹⁰ Este tipo de estudios conlleva intrínsecamente tres supuestos: similitud, transitividad y consistencia.¹¹ La similitud refiere a la comparación cualitativa, desde un punto de vista metodológico, de la semejanza de los estudios a ser incluidos en el análisis. La transitividad refiere a la validez de la inferencia lógica; por ejemplo, si las comparaciones directas de tres fármacos (A, B y C) que tratan el mismo trastorno encuentran que A fue más efectivo que B y B fue más efectivo que C, entonces se puede esperar que A sea más efectivo que C, aunque A y C nunca se comparen directamente. La consistencia o coherencia es una medida objetiva de la transitividad; significa que los tamaños del efecto comparativo obtenidos a través de comparaciones directas e indirectas son consistentes. Si se observan inconsistencias, no se debería asumir la transitividad. Los resultados generalmente se expresan en una geometría de red, que es un diagrama donde se proporciona la información relevante.¹¹

Los estudios de este tipo son muy interesantes, ya que permiten aumentar la potencia estadística. Sin embargo, pueden ser difíciles de interpretar desde el punto de vista clínico, ya que se pueden observar heterogeneidades debidas principalmente a diferencias en las muestras de cada estudio individual o protocolos de tratamiento,¹² lo cual puede dificultar la extrapolación de los datos a la clínica. De todas maneras, tendremos que ir familiarizándonos con este tipo de estudios y comprender su posible extrapolación clínica, ya que en el estado del arte en la génesis de la evidencia no se visualizan estudios pragmáticos.

La pandemia nos está dando muchas lecciones, una de las cuales es la importancia de tener

datos provenientes de estudios pragmáticos y extrapolables a nuestra práctica clínica diaria. Los estudios Recovery y Solidarity son ejemplos de ello.

Referencias bibliográficas

1. RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
2. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 –Interim WHO Solidarity Trial Result. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
3. **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(12):1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Erratum in: *N Engl J Med* 2010 Sep 9; 363(11):1092-3. PMID: 16172203
4. **Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al.** Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1079-1087. doi: 10.1001/archpsyc.63.10.1079
5. **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Erratum in: *Lancet* 2019 Sep 14; 394(10202):918. PMID: 31303314

6. **Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al.** Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
7. **Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, et al.** Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(7):e010919. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010919
8. **Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al.** Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020; 19(2):214-232. doi: 10.1002/wps.20765
9. **Cortese S, Tomlinson A, Cipriani A.** Meta-review: network meta-analyses in child and adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58(2):167-179. doi: 10.1016/j.jaac.2018.07.891
10. **Rouse B, Chaimani A, Li T.** Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med* 2017; 12(1):103-111. doi: 10.1007/s11739-016-1583-7
11. **Shim S, Yoon BH, Shin IS, Bae JM.** Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health* 2017; 39:e2017047. doi: 10.4178/epih.e2017047
12. **Yildiz A, Vieta E, Correll CU, Nikodem M, Baldessarini RJ.** Critical issues on the use of network meta-analysis in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22(6):367-72. doi: 10.1097/HRP.0000000000000025