

ORIGINAL

Elegibilidad de pacientes con esquizofrenia ingresados en una unidad de hospitalización psiquiátrica para participar en ensayos clínicos

Eliseo Iniesta^a, Marta Lucas^a, Juana Ruiz^a, María Portela^a, Patricia Romero-Rodenas^a, M. Teresa Tolosa^a, M. Carmen Díaz^a, Miguel Ángel Martín^a, Karen Nieto^a, M. Dolores Martínez^a, Joaquín Lloret^a, Àngels Mayordomo^b, Mar Domato^a y David Fraguas^{a,c,*}

^a Servicio de Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Grupo de Investigación de Salud Mental en Albacete (ISAMA), Albacete, España

^b St. Mary's Hospital, Academic Unit of Child and Adolescent Psychiatry, Centre for Mental Health, Imperial College London, Londres, Reino Unido

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

Recibido el 8 de agosto de 2011; aceptado el 14 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;
Psicosis;
Elegibilidad;
Ensayo clínico;
CATIE;
CUtLASS;
EUFEST

Resumen

Introducción: Este estudio pretende evaluar la potencial elegibilidad para la participación en los principales ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia basados en la práctica clínica (CATIE, CUtLASS y EUFEST) de los pacientes ingresados en una unidad de hospitalización de psiquiatría.

Material y métodos: Evaluación retrospectiva, mediante consulta de la historia clínica, de los 241 sujetos (59,8% varones y 40,2% mujeres, edad $39,7 \pm 13,0$ años), ingresados de forma consecutiva a lo largo de un año en una unidad de hospitalización de psiquiatría con diagnóstico de esquizofrenia u otra psicosis. La influencia de los factores implicados en la no elegibilidad en cada uno de los ensayos clínicos se analizó mediante análisis de regresión logística.

Resultados: Un 20,7, un 22,3, y un 22,5% de los pacientes con esquizofrenia u otra psicosis serían elegibles para participar en los estudios CATIE, CUtLASS y EUFEST, respectivamente. Los principales factores implicados en la no elegibilidad fueron la politerapia con antipsicóticos (2 o más) (Odds Ratio (OR): 7,64, intervalo de confianza (IC) 95%: 3,06-19,06, $p < 0,001$), el retraso mental (OR: 16,67, IC 95%: 1,75-166,67, $p = 0,014$) y la resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio (OR: 3,68, IC 95%: 1,13-11,99, $p = 0,030$).

Conclusiones: Tres de cada cuatro pacientes con esquizofrenia u otra psicosis ingresados en una unidad de hospitalización de psiquiatría no están representados en los grandes ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia.

© 2011 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.fraguas@cibersam.es (D. Fraguas).

KEYWORDS

Schizophrenia;
 Psychosis;
 Eligibility;
 Clinical trial;
 CATIE;
 CUtLASS;
 EUFEST

Eligibility of schizophrenia inpatients to participate in clinical trials**Abstract**

Introduction: This study assesses the potential eligibility of patients admitted to a psychiatric hospitalisation unit to take part in the major clinical trials based on schizophrenia treatment in clinical practice (CATIE, CUtLASS and EUFEST).

Material and methods: A retrospective evaluation by consulting the medical records of 241 subjects (59.8% males and 40.2% females, mean age 39.7 ± 13.0 years), admitted consecutively over one year to psychiatric hospitalisation unit with a diagnosis of schizophrenia or another psychosis. The influence of the factors involved in the non-eligibility in each of the clinical trials is analysed using logistic regression analysis.

Results: Only 20.7%, 22.3%, and 22.5% of patients with schizophrenia or another psychosis would be eligible to participate in the CATIE, CUtLASS and EUFEST studies, respectively. The main factors involved in the non-eligibility were polytherapy with anti-psychotics (2 or more) (Odds Ratio (OR): 7.64, 95% confidence interval (CI): 3.06-19.06, $P < .001$), mental retardation (OR: 16.67, 95% CI: 1.75-166.67, $P = .014$), and resistance, intolerance or contraindication to any of the anti-psychotics of the study (OR: 3.68, 95% CI: 1.13-11.99, $P = .030$).

Conclusions: Three out of every four patients with schizophrenia or another psychosis admitted to a psychiatric hospitalisation unit are not represented in the major clinical trials on schizophrenia treatment.

© 2011 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento farmacológico de los pacientes con esquizofrenia y otras psicosis obtiene su principal aval científico de los ensayos clínicos (asignación aleatorizada de tratamiento, doble ciego—tanto para el paciente como para el evaluador). Las garantías metodológicas de estos ensayos tienden a fortalecer la validez interna de los resultados, en detrimento de la validez externa y la posibilidad de generalización de los resultados a la población clínica^{1,2}. Este tema ha sido objeto de análisis en distintos artículos que enfatizan la importancia de la validez externa en la investigación clínica y defienden la realización de ensayos clínicos más próximos a la realidad cotidiana de los pacientes³⁻⁵.

En esta línea y para minimizar estas deficiencias de validez externa manteniendo la validez interna, se ha promovido en los últimos años la realización de grandes ensayos clínicos *pragmáticos* de tratamiento de la esquizofrenia, basados en la práctica clínica habitual. Este tipo de ensayo amplía los criterios de inclusión y restringe los de exclusión para incorporar el mayor número posible de pacientes, de acuerdo con la realidad de la población de la que se obtienen las muestras de sujetos que participan en los ensayos clínicos⁶.

Los principales ensayos clínicos de tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis basados en la práctica clínica son los estudios: a) CATIE⁷ (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó la efectividad, en términos de discontinuación del tratamiento por cualquier causa, durante un seguimiento de 18 meses de distintos antipsicóticos [olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y perfenazina] para el tratamiento de 1.493 pacientes, procedentes de 57 instituciones de Estados Unidos, con esquizofrenia crónica [dos o más episodios], financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos);

b) CUtLASS⁸ (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 227 pacientes con esquizofrenia atendidos en dispositivos de salud mental en Reino Unido en el que se comparó la mejora en la calidad de vida tras realizar un cambio de antipsicótico [primera generación versus segunda generación] debido a una respuesta inadecuada o a la aparición de eventos adversos, financiado por el Instituto de Salud de Reino Unido), y c) EUFEST⁹ (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 498 pacientes con primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo, asignados aleatoriamente a bajas dosis de haloperidol o de un antipsicótico de segunda generación [amisulprida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona] y seguidos durante 1 año, con el objetivo de evaluar su efectividad, en términos de discontinuación del tratamiento por cualquier causa, financiado por Astra Zeneca, Pfizer y Sanofi-Aventis).

Sin embargo, a pesar de la mejoría de la validez externa⁶, las muestras de estos grandes ensayos clínicos presentan algunas diferencias importantes con respecto a la población clínica habitual. Una de estas diferencias es la desproporción de pacientes varones en ensayos clínicos con respecto a la población clínica de la que proceden las muestras evaluadas en los ensayos (generalmente, los varones están sobrerrepresentados en los ensayos)^{10,11}.

Estos datos han alentado el estudio de la representatividad de los pacientes incluidos en ensayos clínicos. En general, las comparaciones de variables clínicas y socio-demográficas entre participantes en ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia y pacientes no participantes (tratados según práctica habitual) no han encontrado diferencias relevantes entre ambos grupos, excepto mayor frecuencia de ideación suicida y de pensamiento desorganizado, y mayor gravedad de sintomatología negativa en los sujetos que no participaron en los ensayos clínicos^{1,12}. Sin embargo, estas comparaciones no tuvieron en cuenta

criterios habituales de exclusión de ensayos clínicos, como la politerapia antipsicótica o el retraso mental, y fueron realizadas antes de la publicación de los grandes ensayos clínicos pragmáticos CATIE, CUtLASS y EUFEST.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo evaluar si los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia u otras psicosis ingresados en una unidad de hospitalización de psiquiatría serían elegibles para la participación en los principales ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia⁷⁻⁹.

Material y métodos

La muestra del estudio está formada por todos los sujetos ingresados en la unidad de hospitalización breve (UHB) de psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA) entre el 1 mayo de 2009 y el 1 de mayo de 2010, con diagnóstico clínico principal de esquizofrenia u otra psicosis. El área de población que

cubre el CHUA incluye 399.191 habitantes (datos de 2003, <http://jccm.es/sanidad/salud>).

El diagnóstico se realizó a partir del juicio clínico de los facultativos que atendían a cada uno de los pacientes, según los criterios del sistema de clasificación DSM-IV-TR.

En total, 241 sujetos (144 varones [59,8%] y 97 mujeres [40,2%]) con una media de edad (\pm desviación estándar) de $39,7 \pm 13,0$ años formaron la muestra. De estos, 145 pacientes (60,2%) tuvieron diagnóstico de esquizofrenia, 35 sujetos (14,5%) de trastorno esquizoafectivo, 8 pacientes (3,3%) de trastorno delirante crónico, 21 pacientes (8,7%) de trastorno esquizofreniforme y 32 pacientes (13,3%) trastorno psicótico no especificado.

La recogida de información se realizó mediante la consulta de forma retrospectiva de la historia clínica, con el fin de averiguar si cumplían los criterios de inclusión y exclusión de los tres principales ensayos clínicos pragmáticos de tratamiento de esquizofrenia publicados hasta la fecha⁷⁻⁹. Debido al carácter retrospectivo de la

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos CATIE, CUtLASS y EUFEST

	CATIE ⁷		CUtLASS ⁸		EUFEST ⁹	
	Inclusión	Exclusión	Inclusión	Exclusión	Inclusión	Exclusión
Esquizofrenia	X	-	X	-	X	-
Trastorno esquizoafectivo	-	X	X	-	X	-
Trastorno delirante crónico	-	-	X	-	-	-
Trastorno esquizofreniforme	-	-	-	-	X	-
Edad mayor o igual a 18 años	X	-	X	-	X	-
Edad menor o igual a 65 años	X	-	X	-	-	-
Edad mayor de 40 años	-	-	-	-	-	X
Uso de dos o más APS	-	X	-	X	-	X
Capacidad de tomar medicación oral	X	-	-	-	-	-
Retraso mental	-	X	-	X	-	-
Menos de 1 mes evolución síntomas positivos	-	-	-	-	-	-
Historia de menos de dos episodios psicosis	-	X	-	-	-	-
Más de 2 años de evolución de la psicosis	-	-	-	-	-	X
Resistencia a alguno de los antipsicóticos de estudio	-	X	-	-	-	-
Intolerancia o contraindicación a antipsicóticos de estudio	-	-	-	-	-	X
Historia de tratamiento con clozapina	-	X	-	-	-	-
Más de 2 semanas de tratamiento con antipsicóticos en el en último año	-	-	-	-	-	X
Más de 6 semanas de tratamiento con antipsicóticos en la vida	-	-	-	-	-	X
Enfermedad médica grave o inestable	-	X	-	-	-	-
Embarazo o lactancia	-	X	-	-	-	-
Respuesta clínica inadecuada o intolerancia a antipsicóticos que justifique cambio	-	-	X	-	-	-
Abuso o dependencia de tóxicos	-	-	-	X	-	-
Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno	-	-	-	X	-	-
Psicosis debida a causa médica conocida	-	-	-	X	-	-
Consentimiento informado por escrito de pacientes	-	-	-	-	X	-
Consentimiento informado por escrito de pacientes o tutores legales	X	-	-	-	-	-

recogida de datos, el criterio de otorgar el consentimiento informado no podía ser evaluado. La condición de ingreso involuntario no conlleva necesariamente una incapacidad para otorgar consentimiento para participación en estudios de investigación¹³. Por tanto, decidimos, siguiendo un criterio inclusivo y con el fin de no incurrir en asunciones especulativas, considerar que todos los pacientes consentirían en participar en los ensayos. La [tabla 1](#) resume los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de estos estudios.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Análisis estadístico: la influencia de los criterios de participación (inclusión y exclusión) en la no elegibilidad de los pacientes en cada uno de los tres ensayos clínicos fue realizada con la descripción de frecuencias y mediante un análisis de regresión logística (variable dependiente: elegible para cada ensayo sí/no). El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$. El examen de los datos se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 16.0.

La [figura 1](#) muestra un diagrama de los sujetos analizados para calcular el porcentaje de pacientes potencialmente elegibles para cada ensayo clínico.

Resultados

Elegibilidad para CATIE

De los 241 sujetos incluidos en el estudio, 145 (60,2%) tuvieron el diagnóstico de esquizofrenia. Puesto que el estudio CATIE⁷ incluyó pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, el análisis de la elegibilidad para el CATIE se realizó exclusivamente en el grupo de pacientes de nuestra muestra con este diagnóstico.

De estos 145 sujetos (105 varones, 40 mujeres, edad $39,6 \pm 12,8$ años), 30 (20,7%) fueron elegibles para el estudio CATIE. Según los criterios de participación, la no elegibilidad fue condicionada por: politerapia de antipsicóticos (100 pacientes, 70,0%), resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio (43 pacientes, 29,7%), retraso mental (22 sujetos, 15,2%), incapacidad para tomar medicación oral (12 sujetos, 8,3%), historia de tratamiento con clozapina (9 pacientes, 6,2%), enfermedad médica grave o inestable (7 pacientes, 4,8%), edad mayor o igual a 65 años (5 sujetos, 3,4%), primer episodio de psicosis (4 pacientes, 2,8%), embarazo o lactancia (1 paciente, 0,7%).

El género ($p = 0,211$) y la edad ($p = 0,229$) no se asociaron con la elegibilidad para el CATIE.

El análisis de regresión logística binaria mostró que el mejor modelo predictivo de no elegibilidad para el CATIE incluía los criterios de politerapia, retraso mental y resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio (chi-cuadrado Wald: 14.46, Odds Ratio [OR]: 10, $p < 0,001$). El resto de criterios de participación no aportaron mejoras al modelo. La [tabla 2](#) detalla los modelos de predicción de la regresión logística binaria.

Elegibilidad para CUTLASS

El estudio CUTLASS⁸ incluyó pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante crónico. Por ello, el análisis de la elegibilidad para el CUTLASS se realizó exclusivamente en el grupo de los 188 pacientes (78,0%) de nuestra muestra con alguno de estos diagnósticos (145 con esquizofrenia, 35 con trastorno esquizoafectivo y 8 con trastorno delirante crónico).

De estos 188 sujetos (122 varones, 66 mujeres, edad $40,8 \pm 12,8$ años), 42 (22,3%) fueron elegibles para el estudio CUTLASS. Según los criterios de participación, la no elegibilidad fue condicionada por: politerapia de antipsicóticos (126 pacientes, 67,0%), retraso mental (24 sujetos, 12,8%), edad mayor o igual a 65 años (6 sujetos, 3,2%), abuso o dependencia de tóxicos (45 pacientes, 23,9%) y psicosis secundaria a causa médica conocida (2 sujetos, 1,1%).

El sexo femenino se relacionó con la elegibilidad en el estudio CUTLASS. De los 42 sujetos elegibles, 24 (57,1%) eran mujeres, mientras que entre los 146 pacientes no elegibles, 42 (28,8%) eran mujeres (chi-cuadrado 11,53, $p = 0,001$). La edad ($p = 0,893$) no se relacionó con la elegibilidad para el CUTLASS.

El análisis de regresión logística binaria mostró que el mejor modelo predictivo de no elegibilidad para el CUTLASS incluía los criterios de politerapia, abuso o dependencia de tóxicos y retraso mental (chi-cuadrado Wald: 13,65, OR: 42, $p < 0,001$). El resto de criterios de participación no aportaron mejoras al modelo. La incorporación del sexo al análisis de regresión no modificó estos modelos. La [tabla 2](#) detalla los modelos de predicción de la regresión logística binaria.

Elegibilidad para EUFEST

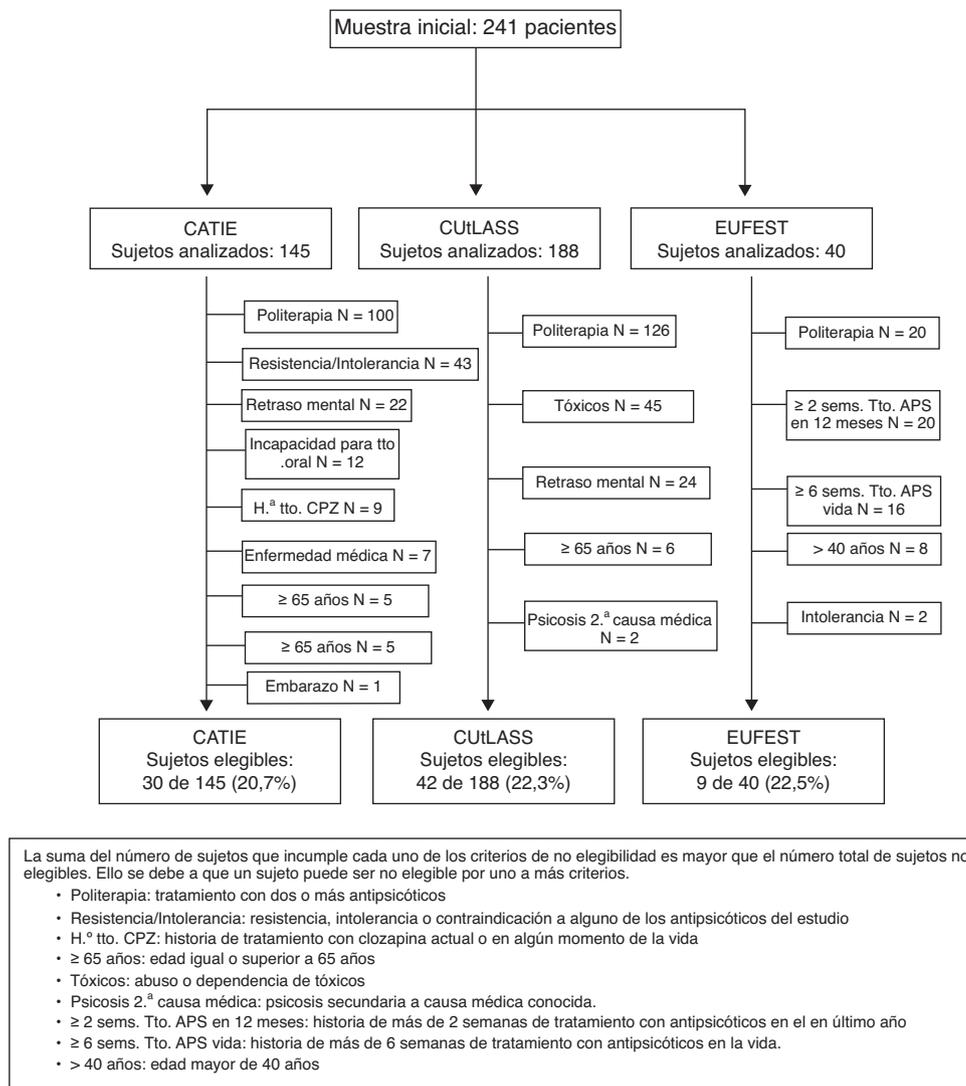
El estudio EUFEST⁹ incluyó pacientes con primer episodio de diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme. De los 241 sujetos del total de la muestra, 55 (22,8%) ingresaron por un primer episodio psicótico. De estos 55 pacientes, 40 cumplieron alguno de estos criterios diagnósticos (15 con esquizofrenia, 6 con trastorno esquizoafectivo y 19 con trastorno esquizofreniforme), mientras que 15 recibieron diagnóstico de trastorno psicótico no especificado. Por ello, el análisis de la elegibilidad para el EUFEST se realizó exclusivamente en el grupo de los 40 pacientes de la muestra que cumpliera los criterios diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme, y asimismo, tuviera menos de 2 años de evolución desde el inicio de la psicosis (se empleó este criterio temporal porque es el que utilizaron en el estudio EUFEST para definir primer episodio).

De estos 40 sujetos (22 varones, 18 mujeres, edad $31,4 \pm 11,8$ años), 9 (22,5%) fueron elegibles para el estudio EUFEST. Según los criterios de participación, la no elegibilidad fue condicionada por: politerapia de antipsicóticos (20 pacientes, 50,0%), historia de más de 2 semanas de tratamiento con antipsicóticos en el último año (20 pacientes, 50,0%), historia de más de 6 semanas de tratamiento con antipsicóticos en la vida (16 pacientes, 40,0%), edad mayor de 40 años (8 sujetos, 20,0%) e intolerancia o

Tabla 2 Modelos de predicción de no elegibilidad en ensayos clínicos

CATIE			CUtLASS		
Modelo 1	Politerapia	Chi ² Wald: 4,81 OR: 2,0 p = 0,28	Modelo 1	Politerapia	Chi ² Wald: 7,46 OR: 2,1 p = 0,006
Modelo 2	Politerapia Retraso mental	Chi ² Wald: 12,95 OR: 5,0 p < 0,001	Modelo 2	Politerapia Abuso tóxicos	Chi ² Wald: 19,26 OR: 6,0 p < 0,001
Modelo 3	Politerapia Retraso mental Resistencia APS	Chi ² Wald: 14,46 OR: 10,0 p < 0,001	Modelo 3	Politerapia Abuso tóxicos Retraso mental	Chi ² Wald: 13,65 OR: 42,0 p < 0,001

Resistencia APS: resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio.

**Figura 1** Gráfico de distribución de sujetos analizables y elegibles para cada ensayo clínico (CATIE, CUtLASS, EUFEST).

contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio (2 pacientes, 5,0%). El género ($p = 0,970$) y la edad ($p = 0,200$) no se asociaron con la elegibilidad para el EUFEST.

El análisis de regresión logística binaria no ha encontrado ningún modelo significativo de predicción de no elegibilidad en el estudio EUFEST.

Elegibilidad para los ensayos clínicos (CATIE, CUtLASS o EUFEST)

El análisis de la elegibilidad para cualquiera de los tres estudios mostró que de los 241 sujetos iniciales, 34 (14,1%) no serían analizables, es decir, no cumplirían los criterios

básicos de participación en cualquiera de los estudios (ej.: diagnóstico de esquizofrenia para CATIE). De los 207 pacientes analizables, 56 sujetos (27,1%) serían elegibles para participar en alguno (uno o más, pero al menos uno) de los ensayos clínicos. El porcentaje de sujetos elegibles desciende al 23,2% si se considera el total de 241 pacientes ingresados con psicosis (56/241).

El análisis de regresión logística reveló que los criterios implicados en la no elegibilidad fueron: politerapia (chi-cuadrado Wald 18,97, OR: 7,64, intervalo de confianza (IC) 95%: 3,06-19,06, $p < 0,001$), retraso mental (chi-cuadrado Wald 5,98, OR: 16,67, IC 95%: 1,75-166,67, $p = 0,014$) y resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio (chi-cuadrado Wald 4,68, OR: 3,68, IC 95%: 1,13-11,99, $p = 0,030$).

Por otro lado, una comparación entre sujetos elegibles para CATIE y CUTLASS mostró que de los 145 sujetos analizables (ya que el número de sujetos analizables para elegibilidad para CATIE era 145 y todos los sujetos analizables para CATIE lo eran también para CUTLASS), un total de 110 pacientes (75,9%) no resultaron elegibles para ninguno de los 2 ensayos, 23 (15,9%) lo fueron para ambos, 5 (3,4%) lo fueron para CUTLASS pero no para CATIE y, finalmente, 7 (4,8%) fueron elegibles para CATIE pero no para CUTLASS. De modo que la elegibilidad para CATIE y CUTLASS fue coincidente en la mayoría de los sujetos (133, 91,7%) ($p < 0,001$).

Discusión

Los datos de este estudio revelan que de los pacientes con esquizofrenia u otra psicosis ingresados en la unidad de hospitalización de psiquiatría de nuestra hospital únicamente el 27,1% serían elegibles para participar en cualquiera (uno o más, pero al menos uno) de los ensayos clínicos CATIE, CUTLASS o EUFEST.

Los principales factores implicados en la no elegibilidad han sido la politerapia con antipsicóticos (tratamiento con 2 o más), el retraso mental y la resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos del estudio.

Las guías clínicas de tratamiento de la esquizofrenia no recomiendan la politerapia antipsicótica o tan solo lo hacen después de múltiples ensayos con monoterapia, incluido el tratamiento con clozapina en monoterapia¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, la politerapia constituye una práctica habitual en progresivo aumento en escenarios clínicos de todo el mundo¹⁷⁻²⁰. En los diferentes estudios publicados, la prevalencia de la politerapia antipsicótica se sitúa entre un 7 y un 90%^{17,21-28}. Este amplio rango se debe a que el uso de la politerapia antipsicótica varía notablemente en función de variables como el diagnóstico de esquizofrenia (más frecuente en pacientes con este diagnóstico que con otro tipo de psicosis)²³, el dispositivo analizado (más frecuente en medio hospitalario que en ambulatorio)^{23,24}, la duración de enfermedad (más politerapia se relaciona con mayor duración)²⁵ o la región donde se desarrolla el estudio (se han comunicado cifras más elevadas de politerapia en países asiáticos: hasta el 90% en Japón)^{26,27}.

En nuestra muestra, el 62,0% de los pacientes recibían tratamiento con politerapia antipsicótica. Este porcentaje, aunque elevado, es congruente con los datos publicados en

otros estudios realizados en España: 51% en una unidad de hospitalización de Zaragoza²¹ o 73% en una de Badajoz²⁸.

La politerapia antipsicótica se ha relacionado con mayor aparición de efectos adversos²⁹ y mayor gasto farmacéutico³⁰, sin que se haya asociado con una mejora clínica significativa con respecto a la monoterapia^{29,31,32}. No obstante, un reciente meta-análisis ha encontrado datos que, aunque no concluyentes, sugieren que en algunas situaciones la politerapia puede resultar una opción preferible a la monoterapia, debido a mayor eficacia clínica y menor tasa de abandonos de la medicación¹⁹. Por supuesto, la politerapia dificulta el análisis de los resultados de la eficacia de cada fármaco, limitando la capacidad de generalizar los resultados a otros escenarios³⁰. Pero resulta fundamental reconocer que los principales ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia dejan fuera a una parte muy importante de la población tratada en la práctica clínica con politerapia de antipsicóticos.

Con respecto al retraso mental (definido como cociente intelectual inferior a 70 con limitación funcional acompañante y requerimiento de apoyo para el desarrollo de actividades diarias), el 12,4% de los pacientes ingresados con esquizofrenia u otra psicosis tenía retraso mental. La relación entre la psicosis y el retraso mental está bien documentada³³⁻³⁵. Los estudios epidemiológicos muestran que la presencia de retraso mental se asocia con un aumento entre 2 y 10 veces del riesgo de padecer una psicosis^{36,37}. Sin embargo, hay muy pocos datos sobre la prevalencia de retraso mental en población con psicosis. Un estudio observacional retrospectivo desarrollado en Madrid, España, encontró una frecuencia de retraso mental de 3,6% en una muestra de pacientes con psicosis (en su mayoría no hospitalizados)³⁶. La relación inversa (prevalencia de psicosis en personas con retraso mental) también adolece de escasez de datos. Un estudio realizado hace más de 20 años encontró cifras elevadas de psicosis en población con retraso mental: 70,8% con esquizofrenia entre los pacientes con retraso mental grave, 18,7% entre aquellos con retraso moderado, un 2,1% entre los leves y un 8,3% entre los no especificado³⁸. Estas cifras, no obstante, necesitan ser replicadas en nuevas investigaciones. En todo caso, resulta claro que el retraso mental se asocia con psicosis³³⁻³⁸, con peor evolución clínica de la psicosis³⁵ y que los pacientes con retraso mental y psicosis no están representados en los ensayos clínicos de tratamiento de la esquizofrenia.

Por lo que respecta a la resistencia, intolerancia o contraindicación a alguno de los antipsicóticos de los ensayos clínicos, el 29,0% de los pacientes de nuestra muestra tenían historia de alguna de estas circunstancias. Por ello, no serían elegibles para el estudio CATIE. Pese a afectar a casi un tercio de la muestra, esta cifra se sitúa dentro del rango esperado de 20-45% de resistencia al tratamiento farmacológico entre los pacientes con esquizofrenia¹⁴. En el estudio CATIE el 48,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento o les fue retirado por falta de eficacia o por intolerancia. En concreto, en el CATIE el 29,0% de los pacientes «discontinuaron» el tratamiento por falta de eficacia y el 19,3% por intolerancia⁷.

Las principales limitaciones de este estudio corresponden a su diseño transversal retrospectivo, sin datos de seguimiento, y a la ausencia de datos de pacientes no

hospitalizados, puesto que la politerapia, que contribuye de forma significativa a la no elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos, es más frecuente en el medio hospitalario que en el ambulatorio^{23,24}. Otra limitación importante es que el diagnóstico se estableció a partir del juicio clínico de los profesionales que atendían a cada paciente, sin que se confirmara mediante entrevista estructurada o semi-estructurada. Pese a ello, es relevante mencionar que en la práctica clínica habitual los diagnósticos no se confirman mediante entrevistas adicionales, por lo que la metodología empleada en este caso es más próxima a un modelo naturalístico de práctica real.

En su conjunto, los datos presentados en este estudio demuestran que los grandes ensayos clínicos de tratamiento de esquizofrenia, sobre cuyos resultados se diseña gran parte de la investigación en este campo y a partir de los que las agencias reguladoras de medicamentos toman decisiones con respecto a la aprobación de la indicación de un fármaco u otro, han excluido a una parte muy importante de la población con esta enfermedad. De esta manera, muchos de los pacientes que, a priori, presentan mayores dificultades para la prescripción farmacológica (hospitalizados con politerapia, con retraso mental o con resistencia o intolerancia a antipsicóticos) no están representados en las muestras de los principales ensayos clínicos de tratamiento de la esquizofrenia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio se ha realizado gracias a la participación de los siguientes miembros del Grupo de Investigación de Salud Mental en Albacete (ISAMA).

Agradecemos asimismo al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

Bibliografía

- Rabinowitz J, Bromet EJ, Davidson M. Are patients enrolled in first episode psychosis drug trials representative of patients treated in routine clinical practice? *Schizophr Res.* 2003;61 (Jun 1):149-55.
- Woods SW, Gueorguieva RV, Baker CB, Makuch RW. Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:961-70.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA.* 2003;290:1624-32.
- Blanco C, Olfson M, Goodwin RD, Ogburn E, Liebowitz MR, Nunes EV, et al. Generalizability of Clinical Trial Results for Major Depression to Community Samples. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1276-80.
- Baldessarini Ross J. Comentario: el estado actual de la psicofarmacología y la psiquiatría. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;04:5-8.
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, 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.
- 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.
- 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;63:1079-87.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371:1085-97.
- Villero S, Fraguas D. Gender imbalance in clinical trials in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:498-9.
- Chaves AC, Seeman MV. Sex selection bias in schizophrenia antipsychotic trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:489-94.
- Riedel M, Strassnig M, Müller N, Zwack P, Möller HJ. How representative of everyday clinical populations are schizophrenia patients enrolled in clinical trials? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255:143-8.
- Fraguas D, García-Solano F, Chapela E, Terán S, De la Peña JJ, Calcedo-Barba A. Do psychiatric patients improve their competency to consent to hospitalization after admission? A prospective study in an acute inpatient ward. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:54-62.
- Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23:663-74.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(Feb (2 Suppl)):1-56.
- Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 (Apr):500-8.
- Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1377-88.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull.* 2002;28:75-84.

19. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2009;35:443–57.
20. Centorrino F, Ventriglio A, Vincenti A, Talamo A, Baldessarini RJ. Changes in medication practices for hospitalized psychiatric patients: 2009 versus 2004. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25:179–86.
21. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;84:90–9.
22. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv.* 2003;54:55–9.
23. 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;29:183–95.
24. Arilla JA, Fernández ME, Viñuales E, Lozano I. Politerapia antipsicótica en una unidad de hospitalización psiquiátrica. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010;3:90–6.
25. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry.* 2005;5:26.
26. Sim K, Su A, Chan YH, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH. Clinical correlates of antipsychotic polytherapy in patients with schizophrenia in Singapore. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:324–9.
27. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53 Suppl:S35–40.
28. Kiivet RA, Llerena A, Dahl ML, Rootsline L, Sánchez Vega J, Eklundh T, et al. Patterns of drug treatment of schizophrenic patients in Estonia, Spain and Sweden. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40:467–76.
29. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry.* 2004;161:700–6.
30. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Correll CU, Kane JM. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008;4:19–29.
31. Millier A, Sarlon E, Azorin JM, Boyer L, Aballea S, Auquier P, et al. Relapse according to antipsychotic treatment in schizophrenic patients: a propensity-adjusted analysis. *BMC Psychiatry.* 2011;11:24.
32. Patrick V, Levin E, Schleifer S. Antipsychotic polypharmacy: Is there evidence for its use? *J Psychiatr Pract.* 2005;11:248–57.
33. Mortensen EL, Sørensen HJ, Jensen HH, Reinisch JM, Mednick SA. IQ and mental disorder in young men. *Br J Psychiatry.* 2005;187:407–15.
34. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry.* 1999;156 (Sep):1328–35.
35. Gunnell D, Harrison G, Rasmussen F, Fouskakis D, Tynelius P. Associations between premorbid intellectual performance, early-life exposures and early-onset schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry.* 2002;181:298–305.
36. Negueruela M, Ceverino A, Quintero F, Pérez M, Fernández A, Jiménez M, et al. Mental retardation as a risk factor to develop a psychotic disease. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37:21–6.
37. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, Finlayson J, et al. Psychosis and adults with intellectual disabilities. Prevalence, incidence, and related factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42:530–6.
38. Linaker OM, Nitter R. Psychopathology in institutionalised mentally retarded adults. *Br J Psychiatry.* 1990;156:522–5.