

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Tasas de remisión de síntomas y funcional de la discontinuación guiada frente al mantenimiento de antipsicóticos en pacientes con remisión de síntomas 6 meses tras su primer episodio psicótico: Un ensayo clínico de 1,5 años<sup>1</sup> y un posterior estudio de extensión observacional de 5 años adicionales<sup>2</sup>.

**ABREVIATURAS:** DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

**ESCALAS DE VALORACIÓN Y SUS PUNTUACIONES** (de las que al final hacemos una descripción breve): **PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia (escala de síndromes positivo y negativo para esquizofrenia) **GSDS** (Groningen Social Disabilities Schedule): Formulario de discapacidades sociales de Groningen; **LUNSERS** (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale): Escala de evaluación de efectos secundarios con neurolépticos de la Universidad de Liverpool; **WHOQoL-Bref** (World Health Organization Quality of Life scale): Escala breve de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud.

**NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS:** Para variables dicotómicas calculamos la  $p$  mediante el test chi cuadrado, y las medidas del efecto hasta RAR y NNT desde los HR, cuando los proporcionan los investigadores, y/o por incidencias acumuladas, cuando no los proporcionan. Para variables continuas calculamos la  $p$  y las diferencias mediante el test  $t$  de Student o test de Wech si se cumplen las condiciones para su aplicación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, calculamos los intervalos para una confianza del 95%. Calculadoras disponibles en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls) y [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_cont.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls)

### I. INTRODUCCIÓN.

Desde la aparición de los antipsicóticos en los años cincuenta, y de manera paralela a la demostración de su eficacia, se constató la existencia de efectos secundarios, no sólo a corto plazo (como la hipotensión y el extrapiramidalismo), sino también a medio y largo plazo (como las discinesias tardías). Ya entonces, por éstos y otros efectos secundarios adicionales, se planteó la posible retirada del tratamiento antipsicótico tras un período de remisión de la clínica psicótica productiva y de estabilidad clínica.

Por otra parte, diferentes estudios confirmaron que el mantenimiento del fármaco antipsicótico disminuye el riesgo de recaídas. Así, parece claro que en los pacientes que han tenido múltiples episodios psicóticos se requiere el mantenimiento del fármaco. Sin embargo, desde las primeras investigaciones hasta el año 2000 (cuando Winderink y col diseñan el primer ECA) existía controversia en las evidencias.

Algunos estudios sobre el curso natural de la esquizofrenia han sugerido que hasta un 20% de los pacientes con un primer episodio psicótico no requerirán tratamiento tras la recuperación de sus psicosis (No existen actualmente predictores validados del resultado en el curso temprano de la esquizofrenia). Simultáneamente, en la práctica clínica diaria, muchos de estos pacientes insisten en no tomar el tratamiento o, al menos, hacer la prueba de un período sin el mismo. Además de que estos fármacos producen riesgos colaterales para la salud: aumento de peso, alteración del metabolismo de glucosa y lípidos y efectos secundarios sexuales.

Hasta el año 2000 sólo se habían realizado 2 trabajos en pacientes con primeros episodios psicóticos. El primero fue el estudio de Kane y col (1982) en el que 7 de 17 pacientes (41%) con un primer episodio psicótico presentaron una recaída tras retirar el tratamiento

<sup>1</sup> Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. J Clin Psychiatry. 2007 May;68(5):654-61.

<sup>2</sup> Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2013 Sep;70(9):913-20.

antipsicótico en un período de seguimiento de un año, mientras que ninguno de los 11 que mantuvieron el tratamiento padeció una recaída. El segundo trabajo fue el de Crow y col (1986) sobre una muestra de 120 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, en el que las tasas de recaída tras un período de 2 años de seguimiento fueron del 62% en el grupo de placebo frente al 46% en el grupo de medicación activa.

Aunque estos trabajos presentan resultados un tanto dispares, hay que tener en cuenta algunas diferencias metodológicas tanto a nivel de la muestra (en el trabajo de Kane, de los 28 pacientes incluidos sólo 19 tenían diagnóstico de esquizofrenia), como a nivel de la conceptualización de la recaída (Kane consideró recaída un deterioro clínico sustancial con posible repercusión en el funcionamiento social; Crow consideró como recaída que el clínico considerase necesaria la hospitalización o la reintroducción de la medicación activa).

Después de estos no se publicaron más estudios hasta el trabajo de Gitlin y col en 2001. Los principales resultados del trabajo fueron que tras la discontinuación sólo el 22% de los pacientes (11 de 50) se mantuvieron durante un año sin exacerbación ni recaída psicótica, y que a los 2 años, el 96% (48 de 50) había experimentado una exacerbación o una recaída. El tiempo medio hasta la exacerbación o la recaída psicótica fue de alrededor de 8 meses tras la retirada de antipsicótico. Dado que el umbral para considerar exacerbación fue bajo, también estudiaron las tasas de hospitalización entre aquellos que experimentaron exacerbación o recaída. Así, de los 48 pacientes, sólo 6 (13%) requirieron hospitalización tras la exacerbación o la recaída.

Con los datos obtenidos hasta ese momento era prudente desaconsejar la retirada de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente, aunque exista remisión y estabilidad clínica después de un primer episodio psicótico. Pero para aumentar el conocimiento sobre las estrategias para prevenir la recaída, conocer su severidad, así como la afectación en la calidad de vida, funcionalidad y prevención de efectos adversos, Wunderink y col, diseñaron y llevaron a cabo este ensayo clínico, con dosis bajas de neuroléptico, tanto en el grupo de discontinuación guiada como en el grupo de mantenimiento.

## II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO:** En pacientes que se mantienen en un estatus de remisión de síntomas 6 meses (después de haber sido tratados con medicación como consecuencia de su primer episodio psicótico), comparar las tasas de recaída y remisión sintomática y/o funcional de una estrategia de Discontinuación guiada de la medicación frente al Mantenimiento.

[Posteriormente, averiguar si el resultado se mantiene 5 años adicionales tras la finalización, mediante un estudio observacional de extensión.]

**B) TIPO DE ESTUDIO:** Estudio controlado, aleatorizado... Ensayo clínico abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, cegado para evaluadores de los resultados (diseño PROBE<sup>3</sup>), pragmático y multicéntrico. Los investigadores establecen una significación estadística alfa del 5%.

Para estimar las diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios diagnósticos los investigadores utilizan el ANCOVA, en el que la variable dependiente es la puntuación final del cuestionario, la variable independiente es el tratamiento, y como covariable para el ajuste, al menos, la puntuación en ese cuestionario en el inicio. Para las demás variables cuantitativas utilizaron el test *t* de Student, y para las variables categóricas el test chi cuadrado de Pearson. También estiman el HR, o tiempo hasta la recaída, mediante el modelo de Cox de riesgos proporcionales.

## C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

---

<sup>3</sup> PROBE (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes): ensayo clínico aleatorizado abierto, pero enmascarado para los evaluadores de los resultados.

**1º Criterios de inclusión:** Eran elegibles los pacientes con un primer diagnóstico de esquizofrenia o un trastorno psicótico relacionado (mediante DSM-IV), de edad 18 a 45 años, residentes en la zona de captación, que no habían recibido antipsicóticos más de tres meses en el momento de la inclusión, que dominaran el holandés y una puntuación en el CI por encima de 70. La zona de captación son 7 distritos de salud mental y el Departamento de Psiquiatría del Centro Médico de la Universidad de Gronigen (Países Bajos), que cubre un área de 3,1 millones de habitantes.

Eran incluibles si, tras la medicación, mantenían remisión de síntomas durante 6 meses.

**2º Criterios de exclusión:** En esos 6 meses, no respuesta al tratamiento, o recaída.

#### D) VARIABLES A MEDIR.

**1º Variables primarias:** Tasas de recaída y de remisión funcional y/o sintomática, cuyas definiciones e interpretación clínica mostramos en el **cuadro 1**.

**2º Variables secundarias:** Puntuación en los cuestionarios o escalas diagnósticos: a) PANSS-P (de síntomas positivos), PANSS-N (de síntomas negativos) y PANSS-PG (de psicopatología general); b) LUNERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale): Escala de evaluación de efectos secundarios con neurolépticos de la Universidad de Liverpool; c) GSDS (Groningen Social Disabilities Schedule): Formulario de discapacidades sociales de Groningen; y d) WHOQoL-Bref (World Health Organization Quality of Life scale): Escala breve de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud.

Mostramos una breve descripción e interpretación en el **cuadro 2**.

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, por un agente independiente, en bloques de 7 para equilibrar la muestra en los 7 sitios de captación, y por estratos de sexo y por edad mayor y menor de 25 años.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** No lo informa, pero estimamos que hay poco riesgo de sesgo de canalización al estar predefinidos los bloques y estratos.

**3º Participantes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) Grupo de discontinuación guiada de antipsicóticos, 65 individuos.

b) Grupo de mantenimiento de antipsicóticos, 63 individuos.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Con este tamaño de muestra, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas y clínicas, como mostramos en la **tabla 1**.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los participantes y los médicos que hacen el seguimiento?:** No y no, por motivos del diseño. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí (se trata de un diseño PROBE)

#### B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:**

La secuencia temporal fue la siguiente: **T0:** comienzo del período de rodaje, que dura 6 meses para incluir sólo a los que alcancen remisión de síntomas con la medicación. **T6: Comienzo del ensayo clínico** con los pacientes con remisión de síntomas. **T15:** Mediciones a los 9 meses del comienzo de ensayo clínico. **T24:** Mediciones a los 18 meses del comienzo del ensayo clínico.

El tratamiento de mantenimiento se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Asociación Americana de Psiquiatría de esa época, con prescripción preferencial de dosis bajas de antipsicóticos de segunda generación.

En la estrategia de discontinuación, la dosis se redujo gradualmente y se interrumpió si era factible. Se permitió que la reducción de la medicación se guiara por la severidad de los síntomas y las preferencias de los pacientes. Si surgían signos precoces de recaída o de recurrencia de síntomas positivos, los médicos debían reiniciar o aumentar la dosis de antipsicóticos. La frecuencia de la monitorización del paciente fue a discreción de los médicos.

En la **tabla 2** mostramos la dosis diaria promedio (mg) y sus equivalencias en Haloperidol (mg) de los 5 antipsicóticos mayoritariamente utilizados el ensayo clínico en tres momentos de su seguimiento. Puede observarse las bajas dosis utilizadas también en el grupo de Mantenimiento.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** 18 meses.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

**4º Abandonos del tratamiento de estudio y pérdidas.**

No consideramos los abandonos porque es la estrategia que pretende probarse.

**Pérdidas de seguimiento:** No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 1/65 (1,54%) en el grupo de Discontinuación frente a las 0/63 (0%) en el grupo de Mantenimiento,  $p=0,323$ .

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Por intención de tratar.

## C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de los resultados en salud.**

**1. Iniciaron el abandono del fármaco:** Hubo 35/65 (53,85%) en el grupo de Discontinuación guiada frente a 5/63 (7,94%) en el grupo de Mantenimiento,  $p < 0,001$ .

a) **Mantuvieron el abandono del fármaco sin recaídas:** Las 14/65 (21,54%) del grupo de Discontinuación guiada fueron significativamente mayores que las 3/63 (4,76%) del grupo de Mantenimiento.  $p=0,005$ .

b) **Reiniciaron el fármaco por recaída:** En el grupo de Discontinuación 16/65 (24,62%) y 2/63 (3,17%) en el grupo de Mantenimiento;  $p < 0,001$ .

**3. Tasa de recaídas:** Las 28/65 (43%) del grupo de Discontinuación guiada, fueron significativamente mayores que las 13/63 (21%) del grupo de Mantenimiento,  $p=0,008$ .

Mostramos los resultados en la **tabla 3**.

**2º Variables intermedias.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas con los cinco instrumentos diagnósticos a los 9 y a los 18 meses de seguimiento; a saber: PANSS-P, PANSS-N, PANSS-PG, LUNTERS, GSDS, WHOQoL-Bref, tal como mostramos en detalle en la **tabla 4**.

**D) COSTES:** No se informan en el estudio ni aún siquiera de los costes directos.

## IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

**A) CONFLICTOS DE INTERESES.** Los autores recibieron financiación directa de la Organización Neerlandesa para la Investigación y el Desarrollo en Salud, de la Fundación para el Apoyo a la Sociedad para el Cuidado Cristiano de la Enfermedad Nerviosa y Mental, de la Fundación “La Cruz Ansada Abierta”, y del Laboratorio farmacéutico Lilly.

Informan no tener vinculación financiera adicional para el tema de este artículo, y no

informan de otros potenciales conflictos de intereses no económicos.

## B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**  
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**  
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **No lo informa, pero estimamos que hay poco riesgo de sesgo de canalización al estar predefinidos los bloques y estratos.**  
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**  
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para participantes y los médicos que hacen el seguimiento? **No y no, por motivos del diseño.** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí** (se trata de un diseño PROBE).  
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**  
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**  
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja por: **1)** Tamaño de la muestra pequeño, y de una única región de Países Bajos. **2)** Muestra selecta de pacientes con remisión de síntomas y cooperadores. **3)** Estudio abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, lo cual puede hacerles más propensos a vigilar cualquier pequeña manifestación de síntomas prodrómicos, para reinstaurarles la medicación.

## V. CONCLUSIONES DEL ENSAYO CLÍNICO.

Con una calidad de evidencia moderada, **para Pacientes tras remisión de síntomas durante 6 meses, tratados con medicación por su primer episodio psicótico (esquizofrenia, otros trastornos psicóticos no afectivos o abuso de sustancias)**, un programa de discontinuación guiada de la medicación durante 18 meses frente al mantenimiento, obtuvo los siguientes resultados: 1) Iniciaron el abandono del fármaco: 54% frente al 8%, respetivamente; 2) Mantuvieron el abandono del fármaco sin recaídas: 22% frente al 5%; y 3) Recaídas totales: 43% frente a 21%.

## VI. ESTUDIO DE EXTENSIÓN NATURALÍSTICO 5 AÑOS ADICIONALES.

No sólo el presente ensayo clínico de Wunderink y col de 2007, sino también otros ensayos clínicos<sup>4,5</sup> y estudios cuasiexperimentales<sup>6,7</sup> encontraron altas tasas de recaídas con la discontinuación guiada. Sin embargo, su objetivo era evitar la recaída en seguimientos de 18 meses, sin observar a más largo plazo períodos de recuperación, entendida ésta como la

<sup>4</sup> Chen EYH, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4024.

<sup>5</sup> Gaebel W, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia—maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb;72(2):205-18.

<sup>6</sup> Vazquez-Barquero J et al. How long should early intervention last in the first episode psychosis? insights from the discontinuation protocol of the Cantabria's first episode clinical program (PAFIP). *Schizophr Res*. 2010;117(2-3):116.

<sup>7</sup> Emsley R, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):e541-7.

remisión sintomática y funcional. Por esto, **cinco años después de finalizado su ensayo de 2007**, Wunderlink y col contactaron con los pacientes para solicitarles su participación en **una entrevista de una sola vez** sobre el curso y el resultado de la psicosis durante el período de seguimiento. De los 128 pacientes del ensayo clínicos, aceptaron participar 103. De los 25 no participantes, 1 había cometido suicidio, 18 rehusaron colaborar y 6 no se localizaron.

De los 103 participantes, 52 provenían del grupo de Discontinuación guiada, y 51 del grupo de Mantenimiento. En el inicio del estudio de extensión los 52 y 51 provenientes de ambos grupos estaban equilibrados, es decir que entre ellos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas y clínicas (baseline). Asimismo, no se encontró diferencia en estas mismas características entre los 25 no participantes frente a los 103 participantes.

Este estudio de extensión es un estudio observacional en el que los pacientes y sus médicos buscan sus opciones preferentes, dentro de las posibles, sin necesidad de continuar con las pautas y cuidados del ensayo clínico original. Y, aparte del conocimiento que ofrece el comportamiento en la vida real, pretende averiguar si las prácticas del ensayo tienen un efecto legado; es decir, si se constituyen en un efecto (interacción) en la futura vida real.

La evaluación de seguimiento incluyó gravedad de los síntomas y el nivel de funcionamiento social durante los últimos seis meses, la recaída durante todo el período de seguimiento, y el tipo y la dosis de antipsicóticos utilizadas durante los últimos dos años. Se verificaron los datos de dosis registradas en los registros de pacientes durante las entrevistas de evaluación.

Los resultados conseguidos entre los grupos, tal como inicialmente se asignaron, se muestran en detalle en la **tabla 5**. Los investigadores también hicieron un análisis de subgrupos, con fines exploratorios, que se muestra en la **tabla 6**. De ambas tablas se hace un resumen a continuación:

## RESULTADOS ENTRE AMBOS GRUPOS, TAL COMO INICIALMENTE SE ASIGNARON

### A) EN LOS 7 AÑOS (PERÍODO DE ENSAYO CLÍNICO Y DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN)

**Recaídas en los 7 años:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las 32/52 (61,54%) del grupo de Discontinuación guiada frente a las 35/51 (68,63%) del grupo de Mantenimiento; RR 1,12 (0,84-1,48).

### B) EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS (PERÍODO DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN)

**1º Con diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de Discontinuación guiada:**

**1. Recuperación:** 21/52 (40,38%) vs 9/51 (17,65%); RR 2,29 (1,16-4,51); RAR -22,74% (-40,3% a -6,97%); **NNT -4 (-14 a -2)**.

**2. Remisión funcional:** 24/52 (46,15%) vs 10/51 (19,61%); RR 2,35 (1,26-4,41); RAR -26,55% (-44,69% a -10,68%); **NNT -4 (-9 a -2)**.

**2º Con diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de Mantenimiento:**

**Remisión sintomática sin remisión funcional:** 15/52 (28,85%) vs 25/51 (49,02%); RR 0,59 (0,35-0,98); RAR 20,17% (3,22% a 38,98%); **NNT 5 (3 a 31)**.

**3º Sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos:**

Remisión sintomática: 36/52 (69,23%) vs 34/51 (66,67%); RR 1,04 (0,8-1,35)

Remisión funcional sin remisión sintomática: 3/52 (5,77%) vs 1/51 (1,96%); RR 2,94 (0,32-27,36).

## RESULTADOS DE UN ANÁLISIS DE SUBGRUPOS CON FINES EXPLORATORIOS.

Con independencia de la asignación inicial, y tomando como factor de agrupación “el

**abandono de la medicación o la reducción sustancial de la dosis de fármaco”,** los investigadores crearon los subgrupos SÍ (con 35 sujetos) y NO (con 69 sujetos). En el análisis, encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor del subgrupo SÍ en las tres variables: a) **Recuperación en los 7 años**; b) **Remisión sintomática en los 7 años**, y c) **Remisión funcional en los 7 años**.

## **FACTORES ESTADÍSTICAMENTE ASOCIADOS A LA RECUPERACIÓN.**

Un análisis bivariable mostró que la recuperación se asoció haber tenido mejores puntuaciones en los síntomas positivos y negativos de la PANSS, síntomas generales menos severos, vivir con otros (frente a vivir solo), mejor funcionamiento social, y haber comenzado la intervención en el brazo de discontinuación guiada.

## **VI. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).**

Un estudio de extensión como éste es un estudio naturalístico que se evalúa como un tipo particular de estudio observacional retrospectivo. Ofrece la ventaja de que puede verse el comportamiento en la vida real, y el inconveniente de que pueden estar afectados por sesgos de selección, información y confusión.

Estimamos que la validez de la evidencia de este estudio de extensión es BAJA-MODERADA, porque: a) la selección está equilibrada, tanto entre los participantes en la entrevista de ambos subgrupos, como entre los participantes y los que no participantes; y b) la información de las recaídas y remisiones es de calidad alta, y la medicación y sus dosis de calidad moderada (prescrito no significa tomado). Sin embargo, como estudio retrospectivo, que parte de una validez de evidencia baja, no podemos subir la validez de la evidencia porque no se no podemos descartar sesgos de confusión.

## **VII. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN.**

Con una validez de la evidencia baja-moderada, una vez superada la fase de los 3 primeros años, la discontinuación guiada de antipsicóticos ofrece mayores tasas de recuperación (a expensas principalmente de la remisión funcional), con unas tasas de recaída similares a las de mantenimiento de medicación en dosis bajas.

---

### **CUADRO 1: Definiciones de recuperación, remisión sintomática, remisión funcional, recurrencia de síntomas y recaída.**

Se define **respuesta al tratamiento** como mejoría clínica a un estado psicótico no florido de al menos una semana de duración, informada por el médico, y posteriormente confirmada por las puntuaciones de la escala PANSS de síntomas positivos, evaluadas por un miembro del equipo de investigación. Se permitió una puntuación de 4 (moderada). Cada ítem de esta escala va de 1 (síntoma no presente) a 7 (síntoma grave).

Los criterios para la **remisión sintomática** fueron adoptados de Andreasen et al<sup>8</sup>. Todas las puntuaciones relevantes de los ítems del PANSS deben ser 3 (leves) o menos en la escala, durante al menos 6 meses. Se evaluó retrospectivamente a los pacientes para cualquier recaída asintomática durante este período, definiéndose recaída asintomática como una exacerbación de los síntomas durante al menos una semana con al menos 1 puntuación relevante del elemento PANSS por encima de 3 (leve). Cualquier **recurrencia en los síntomas** durante los 6 meses anteriores a la evaluación impidió que el individuo fuera categorizado como recuperado en el momento de la evaluación.

---

<sup>8</sup> Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 2005 Mar;162(3):441-9.

Según los puntos de vista generalmente aceptados, la **remisión funcional** implica un funcionamiento social adecuado en los principales ámbitos de la vida cotidiana. Los 7 dominios del GSDS incluidos en el presente estudio representan adecuadamente estos dominios. Un paciente con la remisión funcional debe funcionar adecuadamente en los 7 dominios con ninguno o sólo una discapacidad mínima en cualquiera de ellos (no permitiendo una puntuación de 2 o 3 en cualquier dominio GSDS). Se consideró que los pacientes tenían remisión funcional si, durante un período de 6 meses antes de la evaluación, todas las puntuaciones del dominio funcional permanecían en 1 o menos.

Se consideró **recuperación** la remisión sintomática y funcional durante al menos 6 meses.

La **recaída** se define por deterioro clínico durante al menos 1 semana, con consecuencias (aumento de la dosis de antipsicóticos, ingreso hospitalario o consultas más frecuentes), informado por el clínico y confirmado posteriormente por las puntuaciones escala PANSS de síntomas positivos, evaluadas por un miembro del equipo de investigación, con al menos una puntuación de 5 (moderadamente grave).

## CUADRO 2: BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

### **GSDS (Groningen Social Disabilities Schedule): Formulario de discapacidades sociales de Groningen.**

Evalúa el funcionamiento social mediante una entrevista semiestructurada con las calificaciones de un observador, durante el mes anterior, en 8 funciones sociales: funcionamiento vocacional, relación con los miembros de la familia, funcionamiento con los padres, relación de pareja, limpieza y autocuidado.

Las discapacidades se clasifican en una escala de 4 puntos, que van de no discapacidad (cero) a discapacidad grave (cuatro). Se calcula una puntuación total de discapacidad de 0 a 21 combinando 7 dominios, porque se excluye el funcionamiento con los padres debido a su limitada aplicabilidad.

**PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia): Escala de Síndromes Positivo y Negativo para esquizofrenia.** Evalúa el síndrome esquizofrénico desde el punto de vista dimensional (evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo y la psicopatología general de dicho trastorno) y desde el categorial (clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto, pudiendo así servir como indicador de pronóstico ya que en aquellos casos donde el predominio de los síntomas negativos supone tener una peor evolución). También sirve para evaluar cómo va actuando la medicación en cada paciente; mejora, empeora o se mantienen los síntomas.

Consta de tres escalas, la escala positiva (PANSS-P) con 7 ítems, la escala negativa (PANSS-N) con 7 ítems y la escala de psicopatología general (PANSS-PG) con 16 ítems. En total son 30 ítems, cada uno de los cuales puntúa en una escala de Likert de 1 (ausencia de síntomas) a 7 (gravedad extrema), por lo que la puntuación total va desde 30 a 210, y aunque se suele usar la puntuación total, su utilidad radica en la evaluación de las tres escalas individualmente para obtener 4 resultados:

**1) Escala positiva (PANSS-P):** evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal; estos son delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad. La puntuación oscila entre 7 y 49.

**2) Escala negativa (PANSS-N):** evalúa los déficits respecto a un estado mental normal; estos son embotamiento afectivo, retracción emocional, pobre relación, retracción social/apatía pasiva, dificultad de pensamiento abstracto, falta de espontaneidad/fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado. La puntuación oscila entre 7 y 49.

**3) Escala de psicopatología general (PANSS-PG):** evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico; estos son preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, inusuales contenidos del pensamiento, desorientación, atención deficiente, ausencia de juicio e introspección, trastorno de la volición, control deficiente de impulsos, preocupación y evitación social activa. La puntuación oscila entre 16 y 112.

**4) Escala compuesta (PANSS-C):** evalúa la predominancia de la escala positiva sobre la negativa o viceversa. La puntuación oscila entre -42 y +42 y se obtiene restando la puntuación de la escala negativa a la positiva.

**LUNERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale): Escala de evaluación de efectos secundarios con neurolépticos de la Universidad de Liverpool.**



Es una escala de autoevaluación de los efectos secundarios, con 41 ítems. Los efectos secundarios se clasifican en una escala de 5 puntos, que va de 0 (nada en absoluto) a 4 (mucho), que abarca al último mes. Las puntuaciones de 0 a 40 se consideran bajas; medias de 41 a 80; altas de 81 a 100, alto; y muy alta más de 101.

Persigue lo mismo que la UKU side effect rating scale con neurrolépticos, pero ésta es heteroaplicada y aquélla es autoinformada.

**WHOQoL-Bref (World Health Organization Quality of Life scale): Escala breve de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud.**

Es un cuestionario de autoinforme de 26 ítems que comprende satisfacción con la salud, funcionamiento psicológico, relaciones sociales y oportunidades ambientales experimentadas durante las últimas 2 semanas. Cada ítem se puntúa en una escala de 5 puntos. La puntuación total oscila entre 26 y 130 puntos. No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mejor calidad de vida.

**Tabla 1: Características socio-demográficas y clínicas en el inicio (baseline).**

	Grupo Discontinuación guiada Tto, n= 65	Grupo Mantenimiento Tto, N= 63	Valor de p
Varones	45/65 (69,23%)	44/63 (69,84%)	0,94
Inicio agudo dentro de las últimas 4 semanas	25/59 (42,37%)	25/60 (41,67%)	0,94
Vive sólo/a	21/65 (32,31%)	25/63 (39,68%)	0,38
Casado/a o cohabitando	11/65 (16,92%)	9/63 (14,29%)	0,68
Trabajo remunerado > 16 h semanales	33/65 (50,77%)	24/63 (38,1%)	0,15
Estudios primarios	16/65 (24,62%)	15/63 (23,81%)	0,92
Estudios secundarios	35/65 (53,85%)	36/63 (57,14%)	0,71
Estudios universitarios	14/65 (21,54%)	12/63 (19,05%)	0,73
Vive en medio urbano	7/65 (10,77%)	5/63 (7,94%)	0,58
Vive en medio rural	15/65 (23,08%)	16/63 (25,4%)	0,76
Esquizofrenia	25/65 (38,46%)	33/63 (52,38%)	0,11
Otros trastornos psicóticos no afectivos	40/65 (61,54%)	30/63 (47,62%)	0,11
Abuso/ dependencia de alcohol	14/65 (21,54%)	10/63 (15,87%)	0,41
Abuso/ dependencia de cannabis	15/65 (23,08%)	16/63 (25,4%)	0,76
Abuso/ dependencia de cualquier tipo	26/65 (40%)	19/63 (30,16%)	0,24
<i>Duración de la psicosis no tratada, media de días (DE)</i>	<i>250 (DE 581)</i>	<i>278 (DE 476)</i>	<i>0,77</i>
<i>Duración de los síntomas prodrómicos, media de días (DE)</i>	<i>619 (DE 1285)</i>	<i>541 (DE 990)</i>	<i>0,70</i>
<i>Edad en el inicio de la psicosis, media de años (DE)</i>	<i>26 (DE 6,7)</i>	<i>25,2 (DE 6,6)</i>	<i>0,50</i>
<i>Edad de comienzo de tratamiento, media de años (DE)</i>	<i>26,7 (DE 6,4)</i>	<i>26 (DE 6,4)</i>	<i>0,54</i>
<i>Tiempo hasta respuesta al tratamiento, media de días (DE)</i>	<i>72,4 (DE 48,5)</i>	<i>78,2 (DE 56,5)</i>	<i>0,53</i>
NOTA: Las variables dicotómicas se dan como Nº (%) de sujetos. Las cuantitativas continuas en Media (Desviación Estándar).			

**Tabla 2:** Dosis diaria promedio (mg) y sus equivalencias en Haloperidol (mg) de los 5 antipsicóticos mayoritariamente utilizados el ensayo clínico en tres momentos de su seguimiento.

Antipsicótico	Estrategia (grupo)	1 mes tras el inicio del ensayo (T7)			A los 9 meses del inicio del ensayo (T15)			A los 18 meses del inicio del ensayo (T24)		
		N	Dosis / día Media (DE)	Equiv Halop Media (DE)	N	Dosis / día Media (DE)	Equiv Halop Media (DE)	N	Dosis / día Media (DE)	Equiv Halop Media (DE)
Abandonaron fármaco	Discontinuación	14	NA	NA	15	NA	NA	14	NA	NA
	Mantenimiento	1	NA	NA	4	NA	NA	3	NA	NA
Risperidona	Discontinuación	20	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	17	2,2 (1,2)	2,2 (1,2)	18	2,4 (1,5)	2,4 (1,5)
	Mantenimiento	26	2,8 (1,4)	2,8 (1,4)	22	3,0 (1,1)	3,0 (1,1)	21	2,9 (1,7)	2,9 (1,7)
Olanzapina	Discontinuación	18	10,5 (4,7)	2,1 (0,9)	18	9,7 (5,7)	1,9 (1,1)	16	10,6 (5,2)	2,1 (1,0)
	Mantenimiento	19	9,7 (4,8)	1,9 (1,0)	21	11,2 (5,1)	2,2 (1,0)	22	10,2 (5,8)	2,0 (1,2)
Quetiapina	Discontinuación	4	395 (164)	3,9 (1,6)	3	345 (250)	3,5 (2,5)	4	650 (412)	6,5 (4,1)
	Mantenimiento	8	437 (288)	4,4 (2,9)	8	445 (330)	4,5 (3,3)	7	479 (586)	4,8 (5,9)
Clozapina	Discontinuación	2	425 (106)	5,7 (1,4)	2	475 (177)	6,3 (2,4)	2	475 (177)	6,3 (2,4)
	Mantenimiento	1	300	4,0	3	347 (90)	4,6 (1,2)	5	281 (142)	3,7 (1,9)
Zuclopenthixol	Discontinuación	2	7,9 (3,0)	1,6 (0,6)	3	5,9 (4,0)	1,2 (0,8)	3	22,6 (32,4)	4,5 (6,5)
	Mantenimiento	4	12,5 (8,2)	2,5 (1,6)	2	6,0 (5,7)	1,2 (0,1)	3	6,6 (4,1)	1,3 (0,8)

Abreviaturas. Equiv Halop: dosis equivalente de haloperidol, DE: desviación estándar; NA: no aplicable.

**Tabla 3:** Pacientes tras remisión de síntomas durante 6 meses, tratados con medicación por su primer episodio psicótico (esquizofrenia, otros trastornos psicóticos no afectivos o abuso de sustancias).

ECA, seguimiento 18 meses	Grupo Discontinuación guiada Tto, n= 65	Grupo Mantenimiento Tto, N= 63	Valor de $p$ para la diferencia
<b>Iniciaron el abandono del fármaco</b>	<b>35/65 (53,85%)</b>	<b>5/63 (7,94%)</b>	0,000
<i>Abandonaron el fármaco y luego no sufrieron recaída</i>	<i>14/65 (21,54%)</i>	<i>3/63 (4,76%)</i>	0,005
<i>Reiniciaron el fármaco por recaída</i>	<i>16/65 (24,62%)</i>	<i>2/63 (3,17%)</i>	0,000
<i>Reiniciaron el fármaco por leve recurrencia de síntomas (sin alcanzar recaída)</i>	<i>5/35 (14,29%)</i>	<i>0/5 (0%)</i>	0,366
<b>Mantuvieron el fármaco</b>	<b>30/65 (46,15%)</b>	<b>58/63 (92,06%)</b>	0,000
<i>Mantuvieron el fármaco y luego sufrieron recaída</i>	<i>12/65 (18,46%)</i>	<i>11/63 (17,46%)</i>	0,883
<b>Recaídas totales</b>	<b>28/65 (43%)</b>	<b>13/63 (21%)</b>	0,008

**Tabla 4: Cuestionarios y Escalas Diagnósticas en pacientes tras remisión de síntomas durante 6 meses, tratados con medicación por su primer episodio psicótico (esquizofrenia, otros trastornos psicóticos no afectivos o abuso de sustancias).**

	Grupo Discontinuación guiada Tto, n= 65	Grupo Mantenimiento Tto, N= 63	Diferencias entre ambos grupos mediante ANCOVA
	Puntuación, Media (DE)	Puntuación, Media (DE)	
<b>PANSS subescala positiva (*)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	8,8 (DE 1,7)	9,6 (DE 2,7)	
A los meses (T15)	9,7 (DE 3,0)	10,5 (DE 3,7)	-0,8 (-2,0 a 0,4)
A los 18 meses (T24)	11,0 (DE 4,3)	10,8 (DE 3,8)	0,3 (-1,2 a 1,8)
<b>PANSS subescala negativa (*)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	12,5 (DE 4,4)	13,3 (DE 5,0)	
A los meses (T15)	11,8 (DE 4,0)	13,0 (DE 5,9)	-1,25 (-3,0 a 0,5)
A los 18 meses (T24)	12,1 (DE 5,2)	13,3 (DE 6,2)	-1,25 (-3,3 a 0,8)
<b>PANSS subescala psicopatología general (*)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	22,8 (DE 5,1)	24,4 (DE 6,8)	
A los meses (T15)	22,99 (DE 6,2)	24,5 (DE 7,4)	-1,5 (-3,9 a 0,9)
A los 18 meses (T24)	24,7 (DE 7,3)	24,9 (DE 6,7)	-1,25 (-3,3 a 0,8)
<b>GSDS (Groningen Social Disabilities Schedule): Formulario de discapacidades sociales de Groningen (*)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	-----	-----	
A los meses (T15)	5,5 (DE 4,1)	5,7 (DE 4,1)	0,73 (-1,4 a 1,5)
A los 18 meses (T24)	5,8 (DE 4,5)	6,4 (4,2)	-0,6 (-2,2 a 1,01)
<b>WHOQoL-Bref (World Health Organization Quality of Life scale): Escala breve de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (#)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	89,6 (DE 10,7)	90,3 (DE 9,9)	
A los meses (T15)	96,0 (DE 11,8)	95,8 (DE 13,6)	2,27 (-4,4 a 4,6)
A los 18 meses (T24)	96,9 (DE 12,6)	97,8 (DE 13,3)	-0,9 (-5,5 a 3,7)
<b>LUNERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale): Escala de evaluación de efectos secundarios con neurolépticos de la Univ Liverpool (#)</b>			
En el inicio del ensayo (T6)	18,7 (DE 15,3)	20,3 (DE 13,8)	
A los meses (T15)	19,3 (DE 13,4)	19,3 (DE 15,2)	0 (-5,2 a 5,2)
A los 18 meses (T24)	24,5 (DE 36,6)	22,2 (DE 19,0)	2,35 (-8,3 a 13)

(\*) Las puntuaciones altas en esta escala significan un peor resultado. Una diferencia positiva entre ambos grupos significa que los participantes del grupo de Discontinuación guiada van mejor.

(#) Las puntuaciones altas en esta escala significan un mejor resultado. Una diferencia negativa entre ambos grupos significa que los participantes del grupo de Discontinuación guiada van mejor.

**Secuencia temporal:** T0: comienzo del período de rodaje, que dura 6 meses para incluir sólo a los que alcancen remisión de síntomas con la medicación. T6: Comienzo del ensayo clínico con los pacientes con remisión de síntomas. T15: Mediciones a los 9 meses del comienzo de ensayo clínico. T24: Mediciones a los 18 meses del comienzo del ensayo clínico.

<b>Tabla 5: Estudio de extensión de 5 años con voluntarios que habían participado en un ensayo clínico de 2 años de duración, que comparaba la discontinuación guiada frente al mantenimiento del fármaco, sobre pacientes en remisión de síntomas, tras un primer episodio psicótico.</b>						
Estudio extensión, seguimiento 5 años	Grupo Discontinuación guiada Tto, n= 52	Grupo Mantenimiento Tto, N= 51	Incidencias acumuladas en los 5 años, salvo que se indique otro período en la variable			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Recuperación	21/52 (40,38%)	9/51 (17,65%)	2,29 (1,16-4,51)	-22,74% (-40,3% a -6,97%)	-4 (-14 a -2)	72,3%
Remisión sintomática	36/52 (69,23%)	34/51 (66,67%)	1,04 (0,8-1,35)	-2,56% (-20,21% a 14,91%)	-39 (7 a -5)	4,65%
Remisión funcional	24/52 (46,15%)	10/51 (19,61%)	2,35 (1,26-4,41)	-26,55% (-44,69% a -10,68%)	-4 (-9 a -2)	82,08%
Remisión sintomática sin remisión funcional	15/52 (28,85%)	25/51 (49,02%)	0,59 (0,35-0,98)	20,17% (3,22% a 38,98%)	5 (3 a 31)	55,99%
Remisión funcional sin remisión sintomática	3/52 (5,77%)	1/51 (1,96%)	2,94 (0,32-27,36)	-3,81% (-12,97% a 6,2%)	-26 (16 a -8)	16,98%
Sin fármaco en los años 5 a 7	11/52 (21,15%)	6/51 (11,76%)	0,56 (0,22-1,39)	9,39% (-4,93% a 24,03%)	11 (4 a -20)	24,74%
Sin fármaco o con >1mg haloperidol en los años 5 a 7	22/52 (42,31%)	12/51 (23,53%)	0,56 (0,31-1)	18,78% (2,26% a 36,94%)	5 (3 a 44)	52,25%
Recaídas en los 7 años	32/52 (61,54%)	35/51 (68,63%)	1,12 (0,84-1,48)	-7,09% (-25,26% a 10,41%)	-14 (10 a -4)	11,33%

<b>Tabla 6: EXPLORACIÓN DE LOS SUBGRUPOS QUE ABANDONARON LA MEDICACIÓN O TUVIERON UNA SUSTANCIAL REDUCCIÓN DE DOSIS</b>						
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS	Sí abandonaron medicación o reducción sustancial de dosis, N= 35	NO abandonaron medicación ni reducción sustancial de dosis, N= 69	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Recuperación en los 7 años	18/34 (52,94%)	12/69 (17,39%)	0,33 (0,18-0,6)	35,55% (18,38% a 54,91%)	3 (2 a 5)	99,58%
Remisión sintomática en los 7 años	29/34 (85,29%)	41/69 (59,42%)	0,7 (0,55-0,89)	25,87% (11,48% a 44,7%)	4 (2 a 9)	90,27%
Remisión funcional en los 7 años	19/34 (55,88%)	15/69 (21,74%)	0,39 (0,23-0,67)	34,14% (16,89% a 53,96%)	3 (2 a 6)	98,94%