

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio **ACHIEVE: Reducción del peso corporal con una Intervención conductual más Comida saludable frente a Comida saludable en personas con enfermedad mental grave y obesidad o sobrepeso, en 6, 12 y 18 meses.**

Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, on behalf of the ACHIEVE trial investigators. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. N Engl J Med. 2013 Apr 25;368(17):1594-602.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **DE:** desviación estándar; **IC 95%:** nivel o intervalo de confianza al 95%; **IMC:** índice de masa corporal en kg/m²; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **NND:** número necesario a tratar con la intervención para dañar a 1 paciente más que con el control; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza (IC) al 90% y 95%, tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 90% y 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: <http://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/> y <http://evalmed.es/2020/04/27/02-calculadora-variables-continuas/>

I. INTRODUCCIÓN.

Las personas con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor, tienen tasas de mortalidad que son de dos a más de tres veces superiores a la observada en la población general, y la causa principal de muerte en estas personas es la enfermedad cardiovascular. Al mismo tiempo, esta población vulnerable tiene una prevalencia muy alta de obesidad, casi el doble que la población general. Por lo tanto, no es sorprendente que las personas con enfermedades mentales graves tengan una mayor carga de enfermedades relacionadas con el peso, incluyendo un mayor riesgo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y algunos tipos de cáncer.

La obesidad es multifactorial en personas con enfermedad mental grave. Son comunes la inactividad física y la mala alimentación. Además, a menudo se requieren muchos medicamentos psicotrópicos para el control de los síntomas a largo plazo, que causan aumento de peso, en parte a través de un aumento del apetito y la una alta ingesta calórica resultante. Por ello, las intervenciones de estilo de vida para modificar la dieta y la actividad deben tener un papel central en la contención de la “epidemia” de obesidad y condiciones relacionadas con la obesidad en este grupo.

En los estudios clínicos se suelen excluir las personas con enfermedad mental grave debido a las preocupaciones de los investigadores ante la duda de cumplimiento. Y así las intervenciones de estilos de vida requieren una adaptación en este grupo porque son muy frecuentes los síntomas psiquiátricos y el deterioro cognitivo. Hasta estas fechas los estudios sobre intervenciones conductuales habían sido de corta duración y con poca muestra. Este estudio pretende llevar a cabo una intervención conductual adaptada a este tipo de personas y a medio plazo (18 meses).

A) OBJETIVO. Determinar la efectividad en 18 meses de una intervención de pérdida de peso adaptada a adultos con enfermedad mental grave.

Duración planificada: 18 meses.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico. Nivel de significación estadística del 5% y potencia estadística del 80% para detectar un descenso absoluto de 5 kg (DE

15) de peso en 18 meses, desde un peso inicial medio de 100 kg. Con estas características, se necesitan 142 individuos por grupo.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS MEDIAS			
DM (Diferencia de Medias)	5		
s (Desv Estándar)	15		
c = DM / s	0,33		
Para un error alfa (2 colas)	5,0%	=> $Z_{\alpha/2} =$	1,960
Para un error beta (1 cola)	20%	=> $Z_{\beta} =$	0,842
n (cada grupo) =	142		
2n (total) =	284		
Si espero pérdidas del	0,0%	=> Total =	142 por cada grupo

Los investigadores analizaron la comparabilidad mediante los test de contraste de hipótesis para variables discretas y continuas, con ajustes adicionales por sexo y por el número de fármacos psicotrópicos tomados.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes con trastorno mental grave asistentes a una de los 10 comunidades de rehabilitación psiquiátrica en la central de Maryland o en sus clínicas afiliadas ambulatorias de salud mental, edad ≥ 18 años; IMC ≥ 25 kg/m²; capaz y dispuesto a dar su consentimiento informado y participar en la intervención; no haber cambiado la medicación psiquiátrica en los últimos 30 días (permitiéndose cambios de dosis); capaz de asistir por lo menos a dos sesiones por semana (una de control de peso y una de actividad física) durante la primera fase de 6 meses.

2º Criterios de exclusión: Contraindicación médica para la pérdida de peso (cáncer, enfermedad hepática, historia de anorexia nerviosa); un evento cardiovascular en los últimos 6 meses; una incapacidad para caminar; o un trastorno activo de abuso de alcohol o drogas.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: Cambio de peso a los 6 y a los 18 meses desde el inicio.

2º Variables secundarias: Se relacionan en la tabla de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, por bloques de 2 y de 4, estratificados por sexo y lugar de asistencia.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Comida saludable más intervención conductual dirigida al autocuidado para pérdida de peso, más ejercicio en grupo.

b) Grupo de control: Comida estándar más una información sobre actividad física en el inicio.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí estaban equilibrados en el inicio. Edad 45,5 años (DE 1,3); Varones 49,8%; Peso 102,7 kg (DE 21,1); IMC 36,3 kg/m² (DE 7,3); Raza blanca/ negra / otras:

56%/ 38,1%/ 5,8%; Hispanos 4,5%; No se graduaron en la escuela secundaria 29.9%; Nunca se han casado 74,2%; Viven en un programa residencial o con un cuidador 54,6%; No pueden trabajar 78,7%; Asegurados en Medicaid 82,5%; Asegurados en Medicare 50,2%. DIAGNOSTICO DE: Esquizofrenia 29,2%; Trastorno esquizoafectivo 28,9%; Trastorno bipolar 22%; Depresión mayor 12%; Otros 7,9%. MÁS HISTORIA CLÍNICA: Historia de abuso de sustancias o alcohol 51,5%; Nº de fármacos psicótrópicos 3,1 (DE 1,5); Antipsicóticos típicos 6,9%; Antipsicóticos atípicos 82,8%; Clozapina u olanzapina 22,3%; Litio u otros estabilizadores del humor 45,4%. PUNTUACIONES EN ESCALAS PSIQUIÁTRICAS: BASIS B-24¹ = 1,12 (DE 0,61); CES-D² = 19,9 (DE 11,2); RBANS³ = 69,6 (DE 11,5).

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No porque es abierto. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los programas de rehabilitación proporcionaron rutinariamente desayuno y almuerzo para todos los asistentes del programa.

1. Grupo de Intervención: Los investigadores asesoraron al personal de cocina para ofrecer a éstos comidas más saludables (alimentos bajos en calorías) en los programas. El marco conceptual para el grupo de intervención incorporó el automanejo de las teorías Social Cognitiva y Conductual y fue congruente con los principios de rehabilitación psiquiátrica de desarrollo de habilidades y apoyos ambientales. La intervención se basó en estilos de vida que habían demostrado ser efectivos en estudios en población general. Además, se adaptó para abordar déficits en la memoria y en la función ejecutiva (por ejemplo, dividiendo la información en componentes pequeños y focalizando repetidamente las habilidades). La intervención se componía de tres tipos de contactos: sesiones en grupo de control de peso, sesiones individuales de control de peso, y sesiones en grupo de ejercicio. Los objetivos para el grupo de intervención fueron: reducir la ingesta de calorías, evitar las bebidas azucaradas y comida basura (por ejemplo, golosinas y snacks con alto contenido en grasa), comer cinco porciones totales de frutas y verduras al día, elegir porciones más pequeñas y saludables de snacks (tentempié), y participar en ejercicios aeróbicos de intensidad moderada aeróbica. El ejercicio en grupo comenzó a un nivel apropiado para las personas sedentarias con un incremento gradual en la duración e intensidad. Los miembros instructores del equipo investigador condujeron todas las clases de ejercicios en los primeros 6 meses. Posteriormente, un miembro del personal de rehabilitación ofreció las mismas sesiones de ejercicios mediante un video específicamente preparado para este ensayo⁴.

¹ La Escala de Identificación de Síntomas y Comportamiento BASIS-24 (Behavior And Symptom Identification Scale) va de 0 a 4. Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad de los síntomas.

² La Escala del Centro para Estudios Epidemiológicos de Depresión CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale) va de 0 a 60. Las puntuaciones más altas indican síntomas más depresivos; una puntuación de 16 puntos se considera un punto de corte para la depresión.

³ La Batería Repetible para la Evaluación del Estatus Neuropsicológico RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) va de 40 a 160. Las con puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento cognitivo. Las puntuaciones medias publicadas son: a) 95 para una muestra no psiquiátrica; b) 85 para personas con trastorno bipolar; c) 70 para los pacientes con esquizofrenia.

⁴ Puede encontrarse el programa detalladamente en Supplement to: Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. N Engl J Med 2013.

DOI: 10.1056/NEJMoa1214530. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214530?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

2. Grupo de control: Los participantes recibieron una nutrición estándar e información sobre la actividad física en el inicio. Se les ofrecieron clases trimestrales sobre salud con contenidos no relacionados con el peso (por ejemplo, screening de cáncer).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 18 meses.

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

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

No hubo diferencia en los abandonos por muerte o causa mayor entre los 6 del grupo de intervención y los 5 del control ($p=0,73$).

Sumando los tres períodos, hubo 8 frente a 3 pérdidas de medida del peso, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,116$). **Cuando es factible, asumen la pérdida de un dato del IMC como una interpolación lineal entre su anterior y su posterior medida.**

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar, sin que ello obste para analizar las medias de peso, IMC y otras variables continuas entre los disponibles (no censurados) en cada uno de los tres períodos.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Mostramos al final las tablas t-1 y t-2 para ver los resultados con más nitidez. No los resumimos en este espacio porque son más palmarios en sendas tablas.

2º Efectos adversos: No hubo diferencia entre las 2 muertes en el grupo de intervención y las 3 en el grupo de control. Ni tampoco entre los 6 eventos cardiovasculares en el grupo de intervención y los 8 en el grupo de control. El Comité de Seguridad estudió caso a caso y no consideró ninguno de estos eventos como probables o definitivamente relacionados con el estudio.

En las visitas de recolección de datos, 26/144 (18,06%) del grupo de intervención y 19/147 (12,93%) del grupo de control informaron una hospitalización médica ($p=0,226$). Asimismo, 21/144 (14,58%) del grupo de intervención y 31/147 (21,09%) del grupo de control informaron una hospitalización psiquiátrica ($p=0,148$).

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: A los 18 meses no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos en presión sanguínea, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa, insulina endógena y perímetro de cintura⁵.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: En los análisis de sensibilidad, los resultados fueron robustos. Un análisis que incluyó los pesos obtenidos fuera del período de recopilación de datos tuvo resultados que eran consistentes con los del análisis primario, así como un análisis con ajuste para el número de medicamentos psicotrópicos.

IV. VALIDEZ DE LAS EVIDENCIAS Y CONFLICTOS DE INTERESES.

A) 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?: **Sí.**

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: **No, No** (era abierto). ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**

⁵ También en el mismo Supplement

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.
¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por ser abierto.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD).

No se estudia la reducción de eventos cardiovasculares, que es el fin último que persiguen las intervenciones de bajada de peso corporal. Y para ello se hubiera necesitado un mayor tiempo de seguimiento (de tres años en adelante) y un mayor número de participantes.

Los datos recogidos sobre muertes, eventos cardiovasculares están tomados como notificaciones de efectos adversos, y el Comité de Seguridad no encontró asociación entre éstos y la intervención. Con las hospitalizaciones médicas y psiquiátricas, sucede lo mismo. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, no se puede inferir asociación causal, porque ni el diseño en el inicio ni el bajo número de participantes lo permiten.

B) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

1º Peso.

1. Medias en el peso: Desde un peso 102,7 kg (DE 21,1) en el inicio, a los 18 meses hubo un cambio en kg de -3,4 (-4,7 a -2,1) en el grupo de intervención frente a -0,2 (-1,7 a 1,3) en el grupo de control, encontrándose una diferencia en kg estadísticamente significativa a favor de la intervención de -3,2 (-1,2 a -5,2) kg.

2. Porcentaje de personas que descendieron al menos un 5%: Lo alcanzaron 53/139 (37,8%) en el grupo de intervención y 32/141 (22,7%) en el grupo de control; **NNT 7 (4 a 21).**

3. Porcentaje de personas que descendieron al menos un 10%: Lo alcanzaron 26/139 (18,5%) en el grupo de intervención y 10/141 (7%) en el grupo control; **NNT 9 (5 a 28).**

2º IMC.

Desde un IMC 36,3 kg/m² (DE 7,3) en el inicio, a los 18 meses hubo un cambio en kg/m² de -1,2 (-1,7 a -0,8) en el grupo de intervención frente a -0,1 (-1,8 a -0,5) en el grupo de control, encontrándose una diferencia en kg/m² estadísticamente significativa a favor de la intervención de -1,1 (-0,45 a -1,75).

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para personas de 45,5 años (DE 1,3) con trastorno mental grave, obesos o con sobrepeso, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, la intervención conductual adaptada más comida saludable y ejercicio del estudio ACHIEVE supone un beneficio moderado en la variable intermedia peso corporal, sin contar con los costes.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Sin haber abordado este estudio los resultados en salud, sí hay una reducción moderada en las variables intermedias peso corporal e IMC entre intervención y control en 18 meses, lo cual tiene más valor en este grupo de personas con trastorno mental grave que en la población general.

B) INCONVENIENTES: Los investigadores no nos ofrecen datos sobre la calidad de vida en ambos grupos.

C) COSTES: No hemos podido cuantificar la diferencia de coste de personal y materiales entre las dietas, entrenamiento conductual y programa de ejercicio físico.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Si, si me refiero a que reciben apoyos al acudir a centros ambulatorios de rehabilitación similares a los citados en este estudio.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: No disponemos de datos para afirmarlo, aunque estimamos que sí para los pacientes que valoran la movilidad, el aspecto físico y la autoeficacia.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No podemos juzgarlo por no disponer de datos sobre los inconvenientes y los costes.

Tabla 1: Nº (%) de personas con Enfermedad Mental Grave y Obesidad o Sobrepeso que reducen su peso individual respecto al inicio en 6, 12 y 18 meses.

ECA ACHIEVE, seguimiento 6, 12 y 18 meses	Grupo de Intervención, Nº personas (%) n= 139	Grupo de Control, Nº personas (%) n= 141	Cálculo por incidencias acumuladas			
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia
Igual o inferior al peso inicial						
A los 6 meses	87/139 (62,59%)	72/141 (51,06%)	1,23 (1-1,51)	-11,53% (-23,12% a -0,37%)	-9 (-274 a -4)	49,5%
A los 12 meses	101/139 (72,66%)	75/141 (53,19%)	1,37 (1,13-1,64)	-19,47% (-30,77% a -8,86%)	-5 (-11 a -3)	92,1%
A los 18 meses	89/139 (64,03%)	69/141 (48,94%)	1,31 (1,06-1,61)	-15,09% (-26,71% a -4,04%)	-7 (-25 a -4)	72,1%
Pérdida de ≥ 5% de peso desde el inicio						
A los 6 meses	27/139 (19,42%)	15/141 (10,64%)	1,83 (1,02-3,28)	-8,79% (-17,2% a -0,37%)	-11 (-273 a -6)	53,9%
A los 12 meses	45/139 (32,37%)	34/141 (24,11%)	1,34 (0,92-1,96)	-8,26% (-18,8% a 2,06%)	-12 (49 a -5)	33,6%
A los 18 meses	53/139 (38,13%)	32/141 (22,7%)	1,68 (1,16-2,43)	-15,43% (-26,21% a -5,12%)	-6 (-20 a -4)	80,2%
Pérdida de ≥ 10% de peso desde el inicio						
A los 6 meses	7/139 (5,04%)	3/141 (2,13%)	2,37 (0,62-8,97)	-2,91% (-7,62% a 2,28%)	-34 (44 a -13)	25,8%
A los 12 meses	13/139 (9,35%)	7/141 (4,96%)	1,88 (0,77-4,58)	-4,39% (-10,61% a 2,12%)	-23 (47 a -9)	29,7%
A los 18 meses	26/139 (18,71%)	10/141 (7,09%)	2,64 (1,32-5,26)	-11,61% (-19,45% a -3,65%)	-9 (-27 a -5)	82,7%

Abreviaturas: **IC 95%**: intervalo de confianza al 95%; **NNT**: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

nº de personas con evento por cada 100 tratados con:

Valor de p para la diferencia	Intervención	Control
0,052	63	51
0,001	73	53
0,011	64	49
0,040	19	11
0,125	28	28
0,005	38	23
0,190	4	4
0,154	7	7
0,004	19	7

Tabla 2: Diferencia en el peso y en el IMC entre el inicio y los 6, 12 y 18 meses de seguimiento.					
Estudio ACHIEVE, media de seguimiento 18 meses	Media (IC 95%); Grupo de intervención, n= 144	Media (IC 95%); Grupo de control, n= 147	Dif Medias (IC 95 %)	p de Dif Medias	Potencia de contraste

VARIABLES TOMANDO LOS DATOS DE LOS AUTORES

Diferencia en el peso (kg) entre el inicio y los 6 meses	n= 139	n= 141	-1,5 (-0,36 a -2,64)	0,010	73,3%
	-1,8 (-2,5 a -1,0)	-0,3 (-1,0 a 0,5)			
Diferencia en el peso (kg) entre el inicio y los 12 meses	n= 126	n= 133	-2,5 (-0,84 a -4,16)	0,003	83,1%
	-3,0 (-4,0 a -2,0)	-0,5 (-1,8 a 0,8)			
Diferencia en el peso (kg) entre el inicio y los 18 meses	n= 119	n= 128	-3,2 (-1,2 a -5,2)	0,002	87,9%
	-3,4 (-4,7 a -2,1)	-0,2 (-1,7 a 1,3)			

Diferencia en el IMC kg/m ² entre el inicio y los 6 meses	n= 139	n= 141	-0,5 (-0,14 a -0,86)	0,007	76,8%
	-0,6 (-0,9 a -0,4)	-0,1 (-0,3 a 0,2)			
Diferencia en el IMC kg/m ² entre el inicio y los 12 meses	n= 126	n= 133	-0,9 (-0,25 a -1,55)	0,007	76,8%
	-1,1 (-1,4 a -0,7)	-0,2 (-0,6 a 0,3)			
Diferencia en el IMC kg/m ² entre el inicio y los 18 meses	n= 119	n= 128	-1,1 (-0,45 a -1,75)	0,001	90,4%
	-1,2 (-1,7 a -0,8)	-0,1 (-1,8 a -0,5)			

Abreviaturas: **Dif Medias:** diferencia de medias; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **IMC:** índice de masa corporal el Kg/m²; .