

## **PASOS PARA LA REALIZACIÓN DE LAS GUÍAS DEL CAPyN**

Aporte realizado por el Dr Sebastian Alvano, consensuado durante las nueve primeras reuniones del CAPyN, con aportes de los Dres Claudio Gonzalez, Fernando Taragano, Andrea Lopez Mato, Miguel Marquez, Ricardo Licovetzky, Armando Policella, Andrés Mega, Eduardo Espector.

2011

- Cada área de trabajo se ocupara en primer lugar de la tarea inherente a la misma, y luego interactuara con las otras áreas para tratar diferentes temas interrelacionados como las diferentes patologías comorbidas.
- Cada área comenzara a revisar, comparar, y resumir, sobre su tema específico, el contenido de las principales guías internacionales de tratamiento. Incorporando las semejanzas y diferencias en pautas de tratamiento (ver abajo punto III). Las guías han sido ordenadas ( según importancia otorgada) de la siguiente forma :

- 1. Guías de la American Psychiatric Association (APA)**
- 2. Guías de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)**
- 3. Guías de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)**
- 4. Guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**
- 5. Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud(SNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo de España**

## FORMATO PARA REALIZACIÓN DE LAS GUÍAS DEL CAPyN <sup>(\*\*\*\*)</sup>

Introducción: se propondrá un **formato de historia clínica**, que incluya los apartados habituales de toda historia clínica, conteniendo la semiología psiquiátrica, diagnóstico por DSMIVTR, y estudios de laboratorios capaces de prevenir y/o que permitan el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos, entre otros ítems

### **I Clínica y diagnóstico:**

- Introducción al trastorno, epidemiología, historia natural y curso
- Criterios diagnósticos por DSMIVTR,
- Especificaciones por gravedad (según escalas más comunes), subtipos (patrón), y curso
- Principales diagnósticos diferenciales y trastornos comórbidos. Se consideraran las comorbilidades más frecuentes para cada trastorno
- Criterios clínicos de riesgo para sí mismo y terceros que demanden internación, relacionados con el trastorno.
  - ✓ Los mismos se colocan en un recuadro al inicio.

### **II Farmacología** (Posiblemente este apartado será publicado en un *Addendum*)

Considerar cantidad y calidad de trabajos controlados y randomizados (TCR) (en la medida de lo posible establecer un cuadro comparativo con los principales TCR), aprobaciones por ANMAT, FDA y por EMEA acorde a estos trabajos, y los niveles de evidencia para los patrones de utilización de los fármacos, indicaciones de fármacos no aprobadas (de uso off label o por fuera del etiquetado) u otros objetivos a evaluar durante la farmacovigilancia (Ver más abajo IV, IVa, y IVb , y referencia <sup>(\*\*\*).</sup>)

Pasos a seguir:

Descripción de los principales grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento del trastorno, describiendo tanto las características comunes, como las más importantes diferencias entre los fármacos de cada grupo, considerando:

- Eficacia, teniendo en cuenta las especificaciones, y comorbilidades, descritas en el punto I (Clínica y diagnóstico). Diferenciar los trabajos de eficacia relativa y de efectividad, teniendo en cuenta que con estos últimos los criterios de inclusión son menos estrictos, con lo cual aumenta la variabilidad, y es más complicado adjudicar una relación causal
- Principales características farmacocinéticas. Con un cuadro comparativo describiendo C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, unión a proteínas plasmáticas, principal vía metabólica, presencia o no de metabolitos activos, T<sub>1/2</sub> β (y de ser posible la α), excreción como metabolito activo o como droga madre.
- Efectos adversos según severidad y frecuencia, En la disposición 5904/96 de la ANMAT se utiliza la siguiente estratificación para la severidad de las mismas: leves son aquellas que presentan signos y síntomas fácilmente tolerados, moderadas son

las que interfieren en las actividades habituales, y graves son aquellas que requieren internación, prolonguen la internación y/o se asocien a anomalías congénitas, cáncer, daño permanente o muerte del paciente. La FDA, por su parte, utiliza el diccionario COSTART (*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*: Codificación de símbolos para un diccionario de términos de reacciones adversas) para estandarizar y codificar los efectos adversos. En él las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) son categorizadas por sistemas corporales y enlistadas en orden decreciente de frecuencia, usando la siguiente definición: *frecuentes*: son aquellas que ocurren en por lo menos 1/100 pacientes (uno de cada 100 pacientes), *infrecuentes*: ocurre entre 1/100 y 1/1000, y *raras*: son aquellas que ocurren menos de 1/1000.

Dentro de cada efecto adverso se colocara la recomendación de disminuir las dosis, cambiar de medicación o dar tratamiento específico, describiendo el mismo.

- ✓ Al igual que en el prospecto interior de envase las advertencias sobre las reacciones adversas más severas, se colocan en un recuadro al inicio.
- ✓ Se utilizara un cuadro comparativo con los efectos adversos más frecuentes, señalando la intensidad de los mismos por fármaco con una, dos, o tres cruces.
- Interacciones medicamentosas, diferenciándolas en farmacodinámicas y farmacocinéticas,
  - ✓ Se colocara en un recuadro aquellas que pueden ser letales como el síndrome serotoninérgico.
  - ✓ Se utilizara un cuadro comparativo con la inhibición que los diferentes fármacos provocan sobre el CYP, señalando la intensidad de dicha inhibición por fármaco con una, dos, o tres cruces
- Una vez evaluada la cantidad y calidad de los trabajos de evidencia clínica considerar en la medida de lo posible dentro de los trabajos el NNT<sup>(\*)</sup> para respuesta y remisión, y el NNH<sup>(\*)</sup> para los principales efectos adversos

### **III Pautas de tratamiento**

Serán ordenadas siguiendo los siguientes puntos (ver arriba lo mencionado en comparación de las guías).

Considerar cantidad y calidad de trabajos controlados y randomizados (TCR) (en la medida de lo posible establecer un cuadro comparativo con los principales TCR), aprobaciones por ANMAT, FDA y por EMEA acorde a estos trabajos, y los niveles de evidencia para los patrones de utilización de los fármacos, indicaciones de fármacos no aprobadas, (de uso off label o por fuera del etiquetado) u otros objetivos a evaluar durante la farmacovigilancia

También los niveles de evidencia se deben aplicar para todos aquellos procedimiento terapéutico no farmacológicos (como por ejemplo las diferentes psicoterapias, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal repetitiva o la estimulación vagal) o combinación de medicamentos o de cualquiera de estos procedimientos con uno farmacológico ((Ver más abajo IV, IVa, y IVb, y referencia (\*\*\*)).

## Pasos a seguir

Descripción de las diferentes etapas de tratamiento (Por ejemplo para depresión unipolar etapa aguda, de continuación y de mantenimiento), considerando las metas y los objetivos de cada una de ellas (por ejemplo “respuesta” y “remisión” en la etapa aguda de la depresión unipolar) con las definiciones, tiempo esperado para la obtención de cada uno de ellos, y datos epidemiológicos correspondientes a cada concepto. Descripción, datos epidemiológicos y riesgo esperado de los siguientes conceptos: “refratariedad”, “respuesta parcial”, “síntomas residuales”, “remisión parcial”.

Otras pautas a considerar serán:

Dentro de la fase aguda:

- Elección de la modalidad de tratamiento inicial: Factores a considerar, haciendo fuerte hincapié en la eficacia según la especificación del episodio, como en el resto de los ítem mencionados en los apartados I y II arriba mencionados (I Clínica y diagnóstico, y II Farmacología). Diferenciar los trabajos de eficacia relativa y de efectividad, teniendo en cuenta que con estos últimos los criterios de inclusión son menos estrictos, con lo cual aumenta la variabilidad, y es más complicado adjudicar una relación causal
- Un tratamiento de primera línea representa un equilibrio de eficacia, basados en los niveles de evidencia [A] o [B], (abajo mencionados, ver en formas de citar IVa), tolerabilidad y apoyo clínico, este último entendido como el consenso de expertos, en este caso del CAPyN, el cual por sí solo (o sea sin trabajos clínicos que lo avalen) constituye el último nivel de evidencia sobre la terapéutica a utilizar (ver abajo IVa) pero es de central importancia para asegurar que las intervenciones apoyadas en niveles superiores de evidencia son realistas y aplicables en la práctica clínica en nuestro país. Por lo tanto, los tratamientos con mayores niveles de evidencia, una vez mencionados y citados, podrán ser recalificados debido a diferentes problemas clínicos, como RAM
- Tratamientos de segunda línea y tercera línea se reservan para situaciones en las que los tratamientos de primera línea no están indicados o no se pueden utilizar, o cuando los tratamientos de primera línea no han funcionado. Un tratamiento de segunda línea se considera con un nivel [C], más apoyo clínico. Mientras que uno de tercera línea son aquellos que presentan un nivel de evidencia [D]
- Mencionar, con nivel de evidencia correspondiente, aquellos procedimientos capaces de reemplazar (en algunos trastornos leves o moderados), o aumentar la eficacia del tratamiento psicofarmacológico a corto y a largo plazo, como diferentes psicoterapias, otras aproximaciones psicosociales, planes nutricionales para pacientes anoréxicas, etc
- Implementación del plan terapéutico
  - ✓ Hacer un cuadro comparativo de los diferentes fármacos utilizados con dosis de inicio y dosis usual
- Evaluación y tratamiento del riesgo de suicidio

- Evaluación y tratamiento de los cuadros de excitación psicomotriz
- Refractoriedad al tratamiento: definición, causas, datos epidemiológicos y opciones terapéuticas. Tanto la “augmentation” (Termino utilizado sobre todo en depresión: agregar medicación sin demostrado efecto antidepresivo como mono terapia, para incrementar la respuesta del fármaco antidepresivo) como la “combinación (Termino utilizado sobre todo en depresión: combinación de dos fármacos con efecto antidepresivo demostrado)” de medicación se mencionara con criterio, considerando y citando solo aquellas que tienen el mayor nivel de evidencia. Las diferentes psicoterapias, y las terapias biológicas no psicofarmacológicas, solo se nombraran (citando el nivel de evidencia), sin explayarse en las mismas, dado que estas escapan a los objetivos de este consenso).
- Efectos adversos esperados en la fase aguda del tratamiento (si se justifica)  
Dentro de las Fases del tratamiento luego de la remisión
- Recaídas y recurrencias: definición, causas (haciendo hincapié en su relación con los síntomas residuales y la remisión parcial), datos epidemiológicos y opciones terapéuticas para su prevención
- Efectos adversos esperados en estas fases del tratamiento (si se justifica)
  - ✓ Cuadro sinóptico con algoritmo de tratamiento
- Otros apartados a considerar
- Tratamiento de discontinuación
- Tratamiento de poblaciones especiales (infantil, embarazo, geriatría, otros). Los mismos serán mencionados en el área de trabajo correspondiente, (por ejemplo la aprobación de sertaralina o la fluoxetina para niños con TOC), y referido para ser ampliado por el área específica (en nuestro ejemplo Psicofarmacología Infantil).
- Tratamiento de los cuadros comórbidos. Se abordaran las comorbilidades más frecuentes. En caso que la misma sea con otro trastorno psiquiátrico, se buscara el acuerdo entre las áreas de trabajo de los diferentes trastornos involucrados.
- Establecer un apartado considerando las necesidades y posibilidades de tratamiento según las diferentes regiones del país

#### **IV Forma de citar**

Según indicaciones de la American Medical Association:

- **Revista:** Autores. Nombre del artículo. Revista(en cursiva). año; volumen (numero):paginas. Ejemplo: Londos E, Passant U, Brun A, Gustafson L. Clinical Lewy body dementia and the impac of vascular components. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15 (1): 40-49.
- **Libro:** Editores. Nombre (en cursiva). Edición. ciudad, editorial; año: pagina Ejemplo: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: APA Press; 1998:155-169.
- **Capítulo en libro:** Autores del capítulo. Nombre del capítulo. En: Editores. Nombre del libro (en cursiva). Edición. ciudad, editorial; año: pagina. Ejemplo:

Weissman M, Klerman G. Interpersonal psychotherapy for depression. In: Wolman B, Strcker G, eds. *Depressive Disorders: Facts, Theories, and Treatment Methods*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1990:379-375.

- **Aclaración I: en todos los casos se citara por orden de aparición de la cita dentro de la revisión bibliográfica y no por orden alfabético del primer autor**
- **Aclaración II: Dado que las diferentes guías arriba indicadas, presentan como bibliografía trabajos con diferentes niveles de evidencia, detras de cada cita se colocara la letra [A], [B], [C], o [D] correspondientes a los niveles de evidencia (abajo mencionados):**

#### **IVa) Niveles de evidencia <sup>(\*\*\*)</sup> <sup>(\*\*\*\*)</sup>**

Se considerara el precepto del ejercicio de la medicina basada en la evidencia de David Sackett, por el cual se tendrán en cuenta, los siguientes criterios:

- La mejor evidencia “*disponible*”
- El juicio clínico
- Las preferencias del paciente

[A] = el apoyo de dos o más estudios positivos randomizados, controlados (TCR), doble ciego, preferiblemente uno de los dos controlado contra placebo, con tamaño de muestra considerable <sup>(\*\*)</sup><sup>(\*\*\*)</sup>, o metanálisis con intervalo de confianza estrecho que incluyan TCR de alta calidad, como los definidos en este nivel

[B] = el apoyo de al menos un estudio positivo randomizado controlado (TCR), doble ciego, con tamaño de muestra considerable <sup>(\*\*)</sup>, o metanálisis con intervalo de confianza amplio que incluya TCR como los descriptos en el nivel A o B

[C] = apoyada solo por estudios abiertos, series de casos reportados, y otros tipos de estudios que no cumplen las normas de TCR, o metanálisis, arriba descriptos

[D] = Recomendación por opinión consensuada de expertos del CAPyN .

Se considerara un nivel de evidencia inferior cuando el superior sea descartado

#### **IVb) Forma de citar según niveles de evidencia:**

Ejemplo: ... 1. Karasu et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Second Ed. En: *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Published by American Psychiatric Association Compendium, 2006; 763-840. [A] ([B] [C] o [D])

## Referencias

(\*)El NNT (número necesario a tratar) es el número esperado de pacientes que necesitan ser tratados para obtener un buen resultado adicional atribuible a la intervención (por ejemplo, respuesta, remisión o prevención de la recaída o recidiva re) en comparación con aquella de control (Laupacis et al 1988). El NNT se calcula mediante la evaluación de la inversa de la reducción del riesgo absoluto (diferencia entre las tasas de respuesta de un tratamiento y una intervención de control). Por lo tanto, si un medicamento y el placebo tienen tasas de respuesta del 55% y 35%, respectivamente, el NNT para la respuesta será:  $1 / (0,55 - 0,35) = 1/0.20 = 5$ . Es decir el NNT: Es el número de pacientes que habría que tratar, en nuestro caso 5, para que en un paciente adicional se obtenga un desenlace favorable (o se prevenga un desenlace desfavorable) en comparación con placebo. Tal vez una forma más sencilla para calcular el NNT es utilizar porcentajes en lugar de fracciones.

Ejemplo de NNT:( number needed to treat ) para respuesta		
Asumiendo: una tasa de respuesta para la droga = 55%; tasa de respuesta para placebo =35%		
NNT=	$\frac{100}{(55-35)}$	$= \frac{100}{20} = 5$
	(tasa de respuesta de la droga – tasa de respuesta de placebo)	
Con una tasa de respuesta a los medicamentos del 55% y una tasa de respuesta a placebo del 35%,la reducción absoluta de riesgo sera del 20% y el NNT de 5. Por convención los NNT se redondean hacia el número inmediato superior. A menos NNT mejores resultados		
<i>Alvano 2012, modificado de Ketter 2010</i>		

Un NNT bajo es una medida que nos indica indirectamente la eficacia del fármaco Por desgracia, los NNT muy bajo (por ejemplo, 1 o 2) siguen siendo objetivos no alcanzados. Generalmente los fármacos aprobado por la FDA presentan un NNT entre 3 y 9 Los fármacos con NNT de 20 o más, representan opciones que probablemente no brindan ayuda.

NNH: En los ensayos clínicos, la seguridad y la tolerabilidad pueden ser frecuentes en términos de tasas de cada una de las RAM de los tratamientos activos, en comparación con placebo o con otros tratamientos activos (ver arriba en punto II, efectos adversos). En una manera similar a NNT, el número necesario para dañar (NNH o NND en castellano) es el número esperado de pacientes que tendría que ser tratado para que un paciente adicional se experimente una RAM, comparado con una intervención de control. El NNH para efectos adversos se calcula mediante la evaluación de la inversa del aumento del riesgo absoluto

(diferencia en las tasas de efectos adversos de un tratamiento y una intervención de control). Así, si un medicamento y el placebo tuvieron tasas de sedación del 40% y 20%, respectivamente, el NNH para la sedación sería del  $100\% / (40\% - 20\%) = 100 / 20 = 5$ . Es decir, cinco pacientes necesitarían ser tratados para esperar encontrar uno más con sedación, en comparación con placebo. Así inversamente a lo esperado para el NNT, cuanto mayor sea el NNH, más aplicable será la utilización del fármaco ya que este será más seguro.

(\*\*)Para cada ensayo clínico en particular, la determinación de un tamaño muestral adecuado intenta otorgar a la muestra poder estadístico suficiente para detectar diferencias (si es que existen), al menor costo. En forma general, se considera que el tamaño de la muestra dependerá de los siguientes factores: 1) por un lado, guardará una relación inversa con los errores aleatorios alfa y beta (es decir, incurrir en un menor error aleatorio demandará un tamaño muestral mayor). 2) Cuando la variable "resultado" sea cuantitativa u ordinal, el tamaño muestral guarda relación inversa con la mínima diferencia entre las medias que se considere clínicamente relevante. Así si se estima a priori que la diferencia entre medias de dos o más grupos es grande, el tamaño muestral necesario, para poner de manifiesto esas diferencias, será menor que el requerido para diferencias entre medias más pequeñas. 3) Cuando la variable resultado sea cualitativa, el tamaño muestral guarda relación inversa con la mínima diferencia entre las proporciones que se consideren relevantes. 4) En todos los casos, el tamaño muestral será mayor cuando la dispersión de la variable sea más elevada.

De forma ilustrativa las guías para depresión de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica considera para los diferentes trabajos estimados en el nivel [B], con tamaños de muestra más pequeños que para el nivel A, estudios con  $N \geq 50$

(\*\*\*)A modo de referencia el desarrollo clínico de un medicamento por "fases" implica la realización de varios ensayos clínicos por cada fase. Por tanto, el número de sujetos que se estudian a lo largo de una fase de la farmacología clínica resulta de la integración de los individuos incorporados en cada estudio individual, según las pautas resumidas en el ítem anterior. A nivel orientativo un estudio de fase II (para la determinación de eficacia y efectos adversos, en el desarrollo de un nuevo fármaco) tiene un N entre 100 y 200, pudiendo llegar a 500. En la fase III el N es ente 1.000 a 5.000, y generalmente los trabajos son multicéntricos. Esta fase brinda información adicional sobre eficacia y seguridad y permite extrapolar los resultados a la población general, antes de la solicitud ante la FDA, de la denominada New Drug Application (NDA). Una NDA es una propuesta formal para que la FDA apruebe un fármaco nuevo para su venta en los Estados Unidos. Para ello, el fabricante presenta junto al formulario de la NDA los análisis y los datos sobre estudios clínicos (seres humanos) y pre-clínicos (animales), la información sobre el fármaco y la descripción de los procedimientos de fabricación. En caso de estudios llevados a cabo en relación con enfermedades poco frecuentes, o cuando las diferencias esperadas entre el tratamiento novedoso y los ya existentes sea muy notable, el número de sujetos incluidos en una fase determinada puede ser menor.



Una vez que la droga es aprobada para una determinada indicación comienza la fase IV, denominada de farmacovigilancia, realizada por todos los médicos, que tiene como objetivos seguir evaluando las reacciones adversas (RAM) en su frecuencia y severidad, observar si aparecen nuevas RAM, indicaciones, o patrones de utilización, según niveles de evidencia

También los niveles de evidencia se deben aplicar para todos aquellos procedimientos terapéuticos no farmacológicos (como por ejemplo diferentes psicoterapias, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal repetitiva o la estimulación vagal) o indicaciones de fármacos no aprobadas (de uso off label o por fuera del etiquetado), o combinación de medicamentos o de cualquiera de estos procedimientos con uno farmacológico.

Las guías de tratamiento se basan en las drogas aprobadas por autoridades regulatorias, existiendo en Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT), cuyas aprobaciones coinciden en su mayoría, con la de otros entes regulatorios a nivel mundial como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*FDA: United States Food and Drug Administration*), o la Agencia Europea de Medicamentos (*EMA: European Medicines Agency*). La aprobación de la FDA generalmente requiere, para los trastornos psiquiátricos más frecuentes, por lo menos 2 dos o más TCR de tolerabilidad y eficacia positivos, de alta calidad, esto es que entre otras características en los criterios de inclusión la selección de los pacientes sea estricta, que los estudios sean doble ciego, multicéntricos, randomizados, controlados contra placebo y droga activa, y con tamaño de muestra y duración considerable. Sin embargo muchos fármacos pueden contar con 1 solo trabajo lo cual significa una evidencia sustancial emergente, y constituye el siguiente nivel [B]. En el caso de Fármacos Genéricos no hace falta realizar ensayos clínicos de nuevo, ya que un medicamento genérico, a diferencia de las copias, es comparable en forma farmacéutica, dosis, vía de administración, calidad, características de rendimiento y aplicación a un medicamento innovador. En estos casos puede bastar con desarrollar ensayos de bioequivalencia, así como revisiones químicas, microbiológicas y de etiquetado, además de una posible inspección de la planta de producción, y estudios de eficacia. Por su parte la EMA requiere trabajos de tres brazos, incluyendo uno contra placebo y otro contra comparador activo.

(\*\*\*\*) Los niveles de evidencia sufren modificaciones en las diferentes guías arriba mencionadas, por ejemplo la cantidad de estudios solicitados para el nivel A pueden ser 3 en lugar de 2, o la serie de casos reportados puede figurar en el nivel D, en vez del C, o se pueden incluir varios niveles intermedios

(\*\*\*\*\*) aporte realizado por el Dr Sebastian Alvano, consensuado durante las nueve primeras reuniones del CAPyN, con aportes de los Dres Claudio Gonzalez, Fernando Taragano, Andrea Lopez Mato, Miguel Marquez, Ricardo Licovetzky, Armando Policella, Andrés Mega, Eduardo Espector

#### ➤ **Otras Propuestas de trabajo de interés:**

- Además del *Adendum I*, referido a farmacología y mencionado más arriba, se incorporara un *adendum II* para las disquisiciones clínicas (incluidas cuestiones referidas a DSM V)

- Se incluirá dentro del criterio clasificatorio las dimensiones, mas allá de la clasificación categorial (haciendo fuerte hincapié en los espectros más conocidos como TOC, TBP).
- Los fármacos a considerar serán principalmente los que figuran en el vademécum Argentino. Los Fármacos aprobados por FDA y/o EMEA, y aun no aprobados por ANMAT serán citados, con menos espacio de los que están en el país.