

Anexo 10. Medidas de resultados en los estudios sobre trastornos depresivos

La ausencia de consenso y precisión, tanto en la definición como en el uso de las medidas de resultado, dificulta la generalización de protocolos, la comparación de diferentes estudios y la extrapolación de las investigaciones a la práctica clínica¹⁸⁷.

La necesidad de utilizar medidas de resultado uniformes en investigación sobre patología depresiva para comparar e interpretar los resultados de diferentes investigaciones, llevó a que en 1988, la McArthur Foundation Mental Health Research Network on Depresión creara un grupo de trabajo que propuso definiciones conceptuales y criterios operativos para identificar los cambios provocados por los diferentes tratamientos en el curso de los trastornos depresivos.

Este esfuerzo no se ha visto reflejado en investigaciones posteriores y sigue encontrándose disparidad en los criterios operativos utilizados en los ensayos clínicos (diferentes escalas, diferentes puntos de corte, diferentes duraciones requeridas para cumplir criterios, etc.). Como consecuencia, y en ausencia de un marcador biológico cuantificable, sigue sin haber un estándar que permita comparar los resultados de los tratamientos del trastorno depresivo mayor¹⁸⁸.

Para medir resultados se pueden utilizar medidas continuas y medidas discontinuas y cuando encontramos diferencias, éstas pueden ser estadísticamente significativas o no, y clínicamente relevantes o no.

Diferencias estadísticas y relevancia clínica

Existe una gran inconsistencia en la definición y uso de los términos que designan cambios relevantes en el curso de la enfermedad depresiva y esta inconsistencia genera dificultades para interpretar, comparar y aplicar los resultados de diferentes estudios de una forma útil. Una revisión realizada por Prien et al¹⁸⁷, observó que el método más utilizado en los estudios para medir resultados fue la diferencia estadística y hasta un 32% usaban tests de significación estadística como único criterio para valorar los efectos de un tratamiento. Sin embargo, el test estadístico en sí mismo no indica si el cambio tiene relevancia clínica y no define un punto de cambio en el curso de la enfermedad depresiva que pueda ser aplicada en investigaciones posteriores ni en decisiones clínicas. Desde el punto de vista clínico la significación estadística no resuelve todos los interrogantes que hay que responder, por lo que podemos encontrar asociaciones estadísticamente posibles y conceptualmente estériles.

Medidas continuas versus medidas discontinuas

Entre los instrumentos de evaluación de los trastornos del humor destacan algunas escalas, basadas en la gravedad y duración de los síntomas, que ayudan a definir el estado del paciente y su evolución.

Las más utilizadas son la escala de Hamilton, la de Beck y la escala de Montgomery-Asberg. En algunos ensayos, las escalas se utilizan como medidas de resultado continuas (puntuaciones medias del grupo al final del ensayo), aunque tienen esto tiene la desventaja de proporcionar resultados difíciles de trasladar a cifras clínicamente sólidas, como las diferencias absolutas y los NNT o número necesario de pacientes a tratar¹⁸⁹.

En otros estudios, las medidas con frecuencia se dicotomizan mediante el establecimiento de una reducción mínima en la sintomatología. Así, una reducción en el

50% de la puntuación en HAM-D 17 o MADRS se define como respuesta en diferentes trabajos^{190, 191}. Estas medidas pueden resultar arbitrarias y tener relevancia clínica incierta. Así, una reducción del 50% en la sintomatología de una depresión leve es relevante, mientras que en una depresión grave, el paciente se mantiene en un nivel moderado de discapacidad a pesar de la respuesta, por lo que no tendría tanta importancia clínica¹⁹⁰. Los pacientes que tienen menor gravedad de partida van a tener una respuesta más rápida que aquellos que parten de una mayor puntuación de gravedad¹⁹².

Otro enfoque a veces utilizado en los ensayos sobre antidepresivos es calcular la proporción de pacientes con una puntuación por debajo de un valor de corte predefinido (por ejemplo, inferior a 7 en la escala de Hamilton) y considerar a estos pacientes como "recuperados"¹⁸⁸. Este enfoque puede ser más útil porque se basa en una definición clínica de recuperación.

En cuanto a la aplicación de todas estas medidas discontinuas, un consenso acerca de los puntos de corte a utilizar, su diferencia conceptual y criterios operativos que permitan elaborar las categorías supondría grandes avances en el diseño, interpretación y comparación de los estudios sobre tratamientos y sobre evolución natural de la enfermedad además de facilitar el desarrollo de investigaciones y guías de práctica clínica.

Algunos autores han hecho sus propuestas basándose en los siguientes principios para delimitarlas¹⁸⁸:

- ~ Las definiciones se basan en fenómenos observables como gravedad de los síntomas o estado funcional.
- ~ Los puntos de cambio son independientes de si se da tratamiento o no y de qué tratamiento es administrado.
- ~ El tiempo al que se refieren los conceptos es independiente del número de episodios que haya tenido el paciente.

A continuación trataremos los cinco conceptos necesarios para designar los puntos de cambio en el curso de la enfermedad depresiva mayor: recuperación, remisión, respuesta, recaída y recurrencia. Éstos se basan fundamentalmente en criterios operacionales propuestos en base a rangos de puntuaciones de escalas de valoración estandarizadas y al factor tiempo^{192, 197}.

Para una coherente definición de esos términos es necesario también definir episodio, para lo que será a su vez necesario tener en cuenta el número, la gravedad y la duración de los síntomas. Así un episodio es un periodo más largo de N días durante el cual el paciente tiene un número suficiente de síntomas como para reunir los criterios diagnósticos de enfermedad (DSM-IV/CIE-10)¹⁸⁸. Un episodio no termina hasta que el paciente se recupera.

Respuesta y remisión parcial (*Response and partial remission*)

Se denomina remisión parcial al periodo en el que se observa una mejoría importante pero donde persiste la presencia de algo más que síntomas mínimos¹⁸⁸. La remisión parcial puede ser espontánea o debida a algún tratamiento.

Respuesta puede entenderse como el punto en el que se inicia la remisión parcial como consecuencia de un tratamiento^{188, 193}. Se ha definido típicamente como una disminución de más del 50% de la puntuación base en una escala estandarizada^{194, 195, 197}. Tiene sentido establecer esta categoría porque puede llevar al profesional a no aumentar la dosis terapéutica (si la respuesta se debe a un tratamiento) o a no instaurarlo (si la remisión parcial apareció de manera espontánea)

Remisión completa (*Full remission*)

Es un periodo de tiempo en que el paciente está asintomático^{192, 194} teniendo en cuenta que no implica ausencia total de síntomas. Como criterios operativos se usan HAM-D 17 menor de 7, BDI menor de 8 y duración inferior a 6 meses¹⁸⁴. Se ha visto que usando la HAM-D 17, una puntuación de 7 o menos establece la diferencia entre los pacientes con o sin depresión¹⁹³.

Recuperación (*Recovery*)

Una recuperación es una remisión superior a un determinado periodo de tiempo¹⁸⁸ en la que el paciente está asintomático o sólo tiene uno o dos síntomas leves. El término suele usarse para designar la recuperación del episodio, no de la enfermedad. El concepto “recovery” denota una vuelta a la normalidad o al estado habitual, siendo el objetivo primario del tratamiento de los episodios depresivos agudos^{160, 187, 194}. En ocasiones, los términos recuperación y remisión se han usado de modo intercambiable¹⁸⁷.

Recaída (*Relapse*)

Es el empeoramiento de un episodio aparentemente controlado hasta alcanzar de nuevo criterios de nivel diagnóstico que ocurre durante la remisión y antes de la recuperación¹⁸⁸.

Recurrencia (*Recurrence*)

Es la aparición de un nuevo episodio en un paciente recuperado¹⁸⁸.

Criterios operacionales de resultados en depresión.

		HAM-D 17	BDI
Rangos clínicos	Asintomático	≤7 puntos	≤8 puntos
	Completamente sintomático	≥15 puntos	≥15 puntos
Duración	Episodio	≥2 semanas completamente sintomático	≥4 semanas completamente sintomático
	Remisión completa	≥2 y <6 meses asintomático	≥3 semanas y < 4 meses asintomático
	Recuperación	≥6 meses asintomático	≥4 meses asintomático

Fuente: Frank *et al*¹⁸⁸ y Keller *et al*¹⁹³.