

artículo original

Controversias metodológicas y éticas sobre el uso de placebo en ensayos clínicos en psiquiatría

Objetivos

El presente trabajo se ha realizado para reflexionar sobre la controversia del uso de placebo en psiquiatría.

Los objetivos concretos que hemos propuesto han sido, en primer lugar, analizar, mediante una revisión cualitativa, el uso de rama placebo en ensayos clínicos (EC) en psiquiatría y su implicación en el dictamen motivado del comité ético.

En segundo lugar, identificar aquellos trastornos psiquiátricos que presentan una mayor objeción por parte del comité ético al uso de rama placebo y en qué medida esta decisión está respaldada por las guías clínicas europeas de la EMEA.

Por último, el presente trabajo pretende identificar los problema intrínsecos que se derivan de la investigación clínica en psiquiatría; validez interna, externa y necesidad de una rama placebo para éstos.

Método

La realización de este trabajo se ha basado en diversas fuentes. En primer lugar se ha realizado una revisión cualitativa de los EC en psiquiatría a través de la base de datos EPIAAC (EC en el Hospital Clínico de Barcelona) durante los últimos 7 años (1998-2005). Ello ha dado lugar a un análisis descriptivo del número de EC en psiquiatría con rama placebo, proporción y motivos del rechazo de los mismos por parte del comité.

En segundo lugar, se ha realizado una consulta de las guías clínicas de la EMEA de forma actualizada, para los distintos trastornos psiquiátricos revisados.

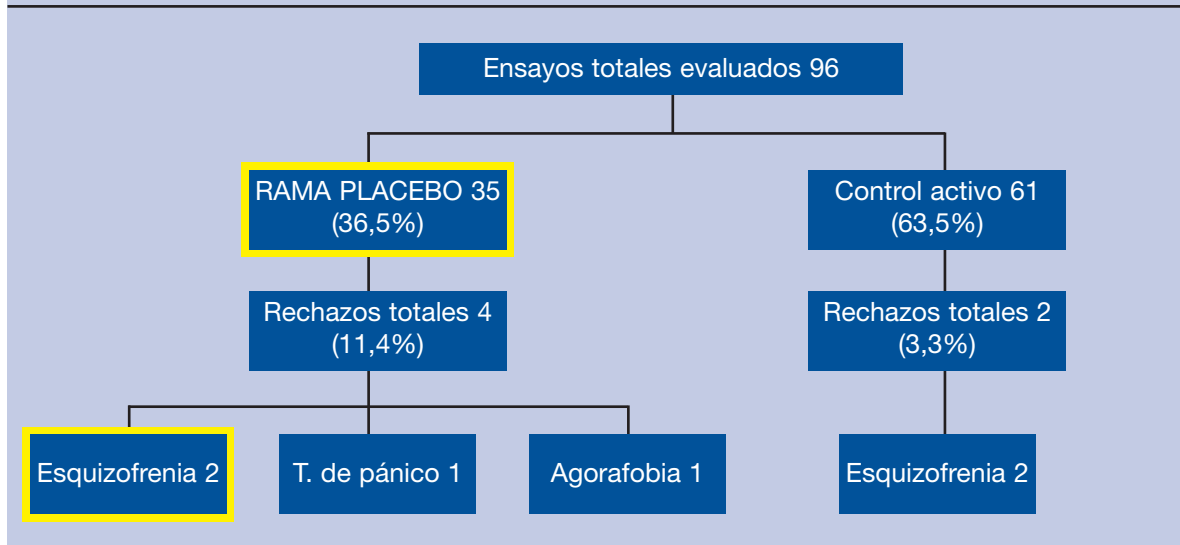
Por último, se ha realizado una revisión bibliográfica Medline de 1989 a 2004 sobre corrientes a favor y en contra del uso de rama placebo y perspectivas futuras como base para reflexión.

Resultados

Se han evaluado un total de 96 EC, de los cuales 35 (36,5%) presentaban rama placebo. De un total de 6 EC rechazados por el comité, 4 pertenecen a EC con rama placebo, frente a 2 EC con control activo (figura 1).

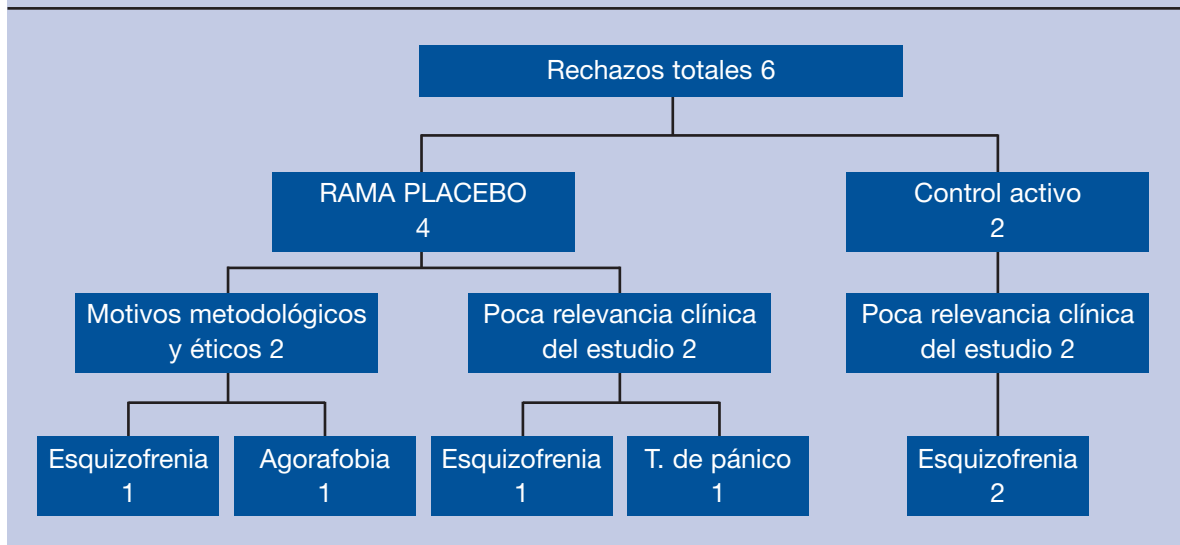
De los rechazos en la rama placebo, 2 fueron en esquizofrenia y ninguno en depresión. El resto de rechazos en rama placebo fueron: uno en agorafobia y otro en trastorno de pánico.

Figura 1. Resultados descriptivos de la base de datos EPIAAC



El total de rechazos de EC con control activo en esquizofrenia fue debido a poca relevancia clínica del estudio. Del total de rechazos en EC con rama placebo, el 50% fue debido a problemas metodológicos y de diseño y el otro 50% debido a ausencia de relevancia clínica¹ (figura 2).

Figura 2. Resultados descriptivos de la base de datos EPIAAC: motivos de rechazo



Conclusiones y recomendaciones de la EMEA

Las conclusiones se extrajeron en función de cada uno de los diferentes trastornos psiquiátricos, siempre teniendo en cuenta que la muestra de una revisión cualitativa no proporciona una casuística elevada y por tanto, únicamente nos invita a la reflexión.

Esquizofrenia

Constituye el trastorno psiquiátrico con mayor oposición al uso de rama placebo por parte del comité ético. Dicha oposición se encuentra en concordancia con las recomendaciones de las guías clínicas, en las cuales, se prioriza el uso de control activo, en caso de que exista alternativa disponible. Así se establece, que el uso de rama placebo presenta problemas éticos, especialmente en el diseño de estudios para enfermedades crónicas y progresivas, o en aquellas de las que se deriven efectos potencialmente irreversibles.²

Depresión

Constituye el trastorno psiquiátrico con nula o mínima oposición al uso de rama placebo por parte del comité ético. En este caso también encontramos respaldo en las recomendaciones de las guías clínicas europeas, en las que se remarca la importancia de uso de rama placebo en la depresión, trastorno con la presencia de una mayor tasa de respuesta a placebo y con un efecto natural de regresión a la media. Esto es debido a la resolución espontánea que presenta esta patología en muchos casos.

“La rama placebo, es de gran ayuda para establecer diferencias de efecto neto, debido a que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ramas no necesariamente nos lleva a concluir equivalencia terapéutica. Así pues, se establece, que en diseños de no inferioridad, para depresión, la rama placebo no es pues una opción, sino una necesidad”, según citan literalmente las guías del CHMP.³

Trasntorno de Pánico

Constituye un trastorno psiquiátrico con una oposición intermedia al uso de rama placebo por parte del comité ético.

Las guías clínicas reflejan, sin embargo, la necesidad de ambas ramas comparativas. “De acuerdo con los datos, alrededor de un 25% de los EC aleatorizados en trastorno de pánico muestran equivalencia terapéutica entre placebo y control activo”.

Debido a esta realidad, las guías europeas establecen que “el fármaco experimental debería ser comparado, para este trastorno, con ambos, placebo y comparador activo, preferiblemente, en un diseño de tres o más ramas, en calidad de una adecuada validez interna”.⁴

Agorafobia

Al igual que el trastorno de pánico, existe una oposición intermedia al uso de placebo y se establece, a través de las guías, la necesidad de uso de ambas ramas comparativas. Además también se remarca la presencia de una elevada tasa de respuesta a placebo y variable entre los diferentes estudios realizados para este trastorno.⁵

Problemas intrínsecos a la investigación en EC en psiquiatría

Existen puntos clave que dotan a la psiquiatría de dificultades específicas a la hora de realizar investigación clínica. Estos factores han generado fuertes controversias y la creación de corrientes a favor y en contra del uso de placebo en psiquiatría.

Los principales problemas identificados para realizar una correcta metodología de investigación se resumen en los siguientes:

1. Elevada variabilidad y elevada tasa de respuesta a placebo, especialmente en el trastorno depresivo.
2. Ausencia de marcadores biológicos de enfermedad y criterios de evaluación clínica basados en la subjetividad.
3. Condiciones de base del paciente, que garanticen una adecuada comprensión del consentimiento informado.

4. Elevada frecuencia de remisiones espontáneas dentro de la propia naturaleza de múltiples trastornos psiquiátricos.
5. Temor al incremento de riesgo de suicidio.
6. Elección de muestras poco representativas de la realidad clínica. Menor gravedad y comorbilidad. Escasa validez externa.

Medidas de minimización de riesgo para el uso de rama placebo

Para contrarrestar los problemas éticos y los riesgos asociados con el uso de rama placebo en EC en psiquiatría, las medidas adecuadas por consenso se resumen básicamente en las descritas a continuación⁶, siendo un tema revisado previamente⁷:

1. Cuidadosa selección de los pacientes.
2. Consentimiento informado comprensivo.
3. Disponibilidad del equipo de investigación.
4. Minimización de la duración del ensayo y del tamaño muestral (recomendaciones de las guías clínicas de la EMEA para cada trastorno).
5. Monitorización y seguimiento exhaustivo de los pacientes del estudio.
6. Posibilidad de abandonar el ensayo y de la utilización de medicación de rescate en caso necesario.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes del uso de rama placebo

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Aumento de la validez interna y de la sensibilidad	Aumento del riesgo
Disminución de costes y del tamaño muestral	Incremento de la dificultad de reclutamiento
Correcta estimación del tamaño muestral	Incremento de la tasa de abandonos
Datos absolutos de la magnitud del efecto	Mayor dificultad de aprobación por parte del comité ético
No aumento de la expectativa de respuesta por parte del clínico	

Placebo y riesgo de suicidio

El temor al riesgo de suicidio asociado al uso de rama placebo en EC en psiquiatría ha llevado a la realización de múltiples revisiones para comprobar si éste es o no significativo. De esta manera, se pretende responder si el balance beneficio-riesgo de realizar estudios con una metodología correcta es positivo.

En primer lugar existe una revisión de un total de 45 EC aprobados por la FDA durante un período de 11 años en los que se evaluaron 7 nuevos antidepresivos en un total de 19.639 pacientes con depresión y rama placebo⁸ (tabla 2).

No se encontraron diferencias significativas ni en tentativa ni en incidencia de suicidio entre ramas. Existen resultados similares en otras revisiones realizadas por la "Netherlands Medicines" (*Evaluation from 1983 to 1997*).⁸

Un hecho importante a la hora de analizar estos resultados, es la inclusión de pacientes poco representativos de la realidad clínica, es decir, pacientes de bajo riesgo psicopatológico y pacientes con bajo riesgo de suicidio (criterios de inclusión restrictivos), por lo que todo esto nos lleva a realizarnos la siguiente pregunta: ¿realizamos una correcta inferencia poblacional?

Tabla 2. Resumen de los datos de la revisión de Khan A, 2000

RESULTADOS (sobre 5 antidepresivos (AD))
N total = 4491
Fármaco experimental (FE): 3206
Comparador activo (CA): 729
Placebo (P): 556
Número de suicidios: 34/4491 (5/729 CA; 27/3206 FE; 2/556 P)
Número de tentativas: 130/8731 (25/729 CA; 90/3206 FE; 15/556 P)
Incidencia anual de suicidios: FE: 0,8/100 p-a
CA: 0,7/100 p-a
Placebo: 0,4/100 p-a
Incremento anual de tentativa: FE: 2,8/100 p-a
CA: 3,4/100 p-a
Placebo: 2,7/100 p-a

Otra reflexión apunta lo siguiente: “As patients who are considered to be at “suicide risk” are excluded from participation from treatment studies, the fear of a increased risk of attempted suicide in the placebo group should not be an argument against the performance of short term or long term placebo-controlled studies”.⁶

Conclusiones y perspectivas de futuro

Teniendo en cuenta las limitaciones de una revisión cualitativa y la baja casuística esperable para nuestros objetivos podemos apuntar las siguientes reflexiones:

1. Se ha constatado una concordancia entre el dictamen motivado del comité ético y las guías clínicas de la EMEA para trastornos psiquiátricos, siendo, a grandes rasgos, la esquizofrenia el trastorno con mayor oposición al uso de rama placebo.
2. Existe una clara necesidad de rama placebo para aquellos trastornos en los que metodológicamente sea imprescindible su uso para garantizar la validez interna de los EC. Además, dadas las peculiaridades y las limitaciones inherentes a los EC en psiquiatría, su uso confiere mayor relevancia (en especial en depresión).
3. A su vez, el uso de placebo es imprescindible para conocer la magnitud del efecto neto de un fármaco experimental. Si analizamos las recomendaciones europeas para la evaluación de eficacia clínica, existe una creciente necesidad de diseños de tres ramas en investigación que tenga por objetivo evaluar la no inferioridad. El uso de una tercera rama placebo actuaría además como medida de validación metodológica de nuestro fármaco comparador.
4. Sin embargo, nunca podemos olvidar que este marco metodológico ha de quedar englobado dentro de lo defendible por la ética (es decir, aplicando las medidas de minimización de riesgo y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas), hecho que ha dado y sigue dando lugar a significativa controversia.^{10,11,12,13,14}
5. Así pues, a partir de una revisión cualitativa y conceptual sobre la problemática real de la investigación en EC en psiquiatría, nuestro objetivo principal es el de invitar a la reflexión sobre hasta dónde podemos mejorar metodológicamente la calidad de la investigación y al mismo tiempo estar defendiendo éticamente dichas premisas.

Referencias

1. Base de datos EPIAAC del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (HCPB).
2. CHMP/EWP/559/95 Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. (CHMP adopted in February 1998).
3. CHMP/EWP/518/97 Guideline on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression (CHMP adopted in April 2002).
4. CHMP/EWP/559/95 Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorders. (CHMP adopted in January 2005).
5. CHMP/EWP/559/95 Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of generalised anxiety disorders (CHMP adopted in January 2005).
6. Baldwin D, Broich K, Fritze J, Kasper S, Westenberg H, Möller HJ. Placebo-controlled studies in depression: necessary, ethical and feasible. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:22-28.
7. Paykel ES. Placebo controlled studies in depression: necessity and feasibility. In Benkert O, Maier W, Rickels K (eds). *Methodology of the Evaluation of Psychotropic Drugs*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 73-81.
8. Khan A, Warner HA, Brown A. Symptom reduction and suicide risk in patient treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-317.
9. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BPR, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-1275.
10. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials-a middle ground. *N Engl J Med* 2001;345(12):915-9.
11. Lavori P. Placebo control groups in randomized treatment trials. A statistician's perspective. *Biol Psychiatry* 2000;47:717-723.
12. Charney DS, Nemeroff CB, Lewis L, Laden SK, Gorman JM, Laska EM et al. National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(3):262-70.
13. Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression: complexity and necessity. *JAMA* 2002;287(14):1853-4.
14. Fritze J, Moller HJ. Design of clinical trials of antidepressants: should a placebo control arm be included? *CNS Drugs* 2001;15(10):755-64.

Núria Cruz Culebra

nc7nuria@yahoo.es

Especialista en Farmacología Clínica (Hospital Clínico de Barcelona)