

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

[Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? \(El punto de vista del psiquiatra investigador\)](#), por el Dr. José Mª Villagrán, de la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Hospital de Jerez.

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología, gestión y ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

noticias

La IFPMA estrena el "[Clinical Trials Portal](#)".

[Conclusiones de la Jornada "Estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos: ¿una carrera de obstáculos o un paseo científico relajado? "](#).

[FUINSA anuncia la celebración de la jornada "Proceso de evaluación de los EC: CEICs vs Industria Farmacéutica".](#)

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 36 – noviembre de 2005

artículo original

Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? (El punto de vista del psiquiatra investigador)

Resumen

El uso del placebo en los ensayos clínicos ha sido objeto de debate en los últimos años y las distintas posturas ante esta cuestión han echado mano de razones éticas y metodológicas cuando no de mera utilidad. Los principales actores en el debate han sido investigadores, farmacólogos o expertos en ética y, con mucha menor frecuencia, pacientes o clínicos implicados en llevar a cabo los ensayos. El debate se ha extendido por todas las especialidades médicas incluida la psiquiatría, si bien aquí ha adquirido especial interés debido, en gran medida, a las peculiaridades de los trastornos mentales y la posible afectación cognitiva de los pacientes, con las consecuentes implicaciones éticas. En el presente artículo se recoge la reflexión de un psiquiatra clínico con experiencia en ensayos clínicos aleatorizados acerca del uso del placebo en éstos.

El fenómeno placebo es suficientemente complejo como para merecer atención investigadora. El interés no solo es psicopatológico o clínico sino que la propia esencia de los ensayos clínicos radica en una correcta comprensión de lo que está ocurriendo en un paciente cuando se produce el efecto placebo. No basta, por tanto, con asumir que placebo es equivalente a no tratamiento. A esto hay que añadir la cuestión de la propia utilidad del placebo en los ensayos y si su inclusión como tratamiento del grupo control debe ser considerado el *gold standard* o, por el contrario, razones metodológicas y, especialmente, éticas, aconsejan buscar una alternativa. Las alternativas existentes al grupo placebo son, bien incluir como grupo control pacientes en lista de espera o en tratamiento de *milieu*, bien buscar un comparador activo (otro tratamiento conocido y que ha demostrado eficacia en anteriores ensayos controlados con placebo). Una tercera opción intermedia, muy interesante y, quizás, la preferida en la actualidad, es limitar el uso del placebo evitando el diseño concurrente placebo/tratamiento en estudio y utilizando, bien estudios *add on* (tratamiento conocido vs, tratamiento nuevo o placebo, especialmente útiles para terapia combinada), bien estudios de finalización temprana o de retirada aleatorizada.

El uso del placebo no plantea grandes problemas si no existe un tratamiento conocido pero existen serias razones éticas que desaconsejan utilizarlo como tratamiento del grupo control si existe un tratamiento eficaz para la patología de que se trate. Por tanto, en estos casos, la estrategia de elección sería utilizar el control activo y, en consecuencia, ensayos de equivalencia o no inferioridad. Sin embargo, en ciertas circunstancias podría ser éticamente aceptable utilizar placebo como tratamiento de grupo control aún existiendo un tratamiento estándar. De darse estas circunstancias, podría plantearse si se trata de un tratamiento cuya eficacia está basada en una evidencia cuestionable y,

en ese caso, la introducción de un grupo placebo (quizá con las limitaciones de esa "tercera vía" mencionada antes) sería metodológicamente aconsejable. A este respecto, y en lo que concierne a tratamientos psiquiátricos, la validación de nuevos antidepresivos entraría en este supuesto mientras que la de nuevos antipsicóticos no (y en este caso no estaría justificada metodológicamente la inclusión de un grupo placebo).

Introducción

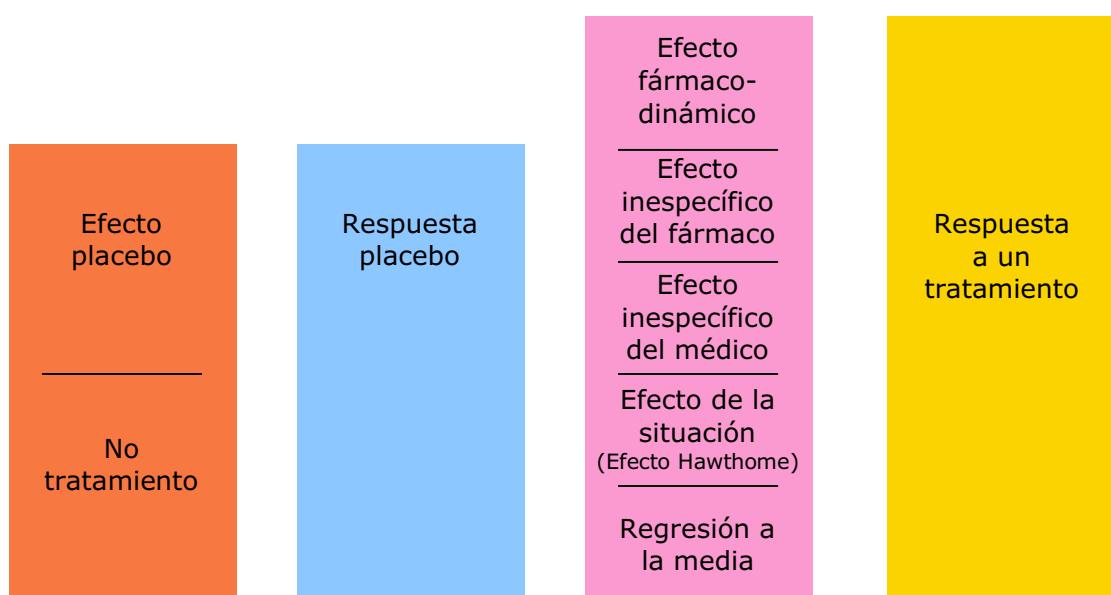
El uso del placebo en los ensayos clínicos ha sido objeto de debate en los últimos años y las distintas posturas ante esta cuestión han echado mano de razones éticas y metodológicas cuando no de mera utilidad.¹ Los principales actores en el debate han sido investigadores, farmacólogos o expertos en ética y, con mucha menor frecuencia, pacientes o clínicos implicados en llevar a cabo los ensayos.² El debate se ha extendido por todas las especialidades médicas incluida la psiquiatría, si bien aquí ha adquirido especial interés debido, en gran medida, a las peculiaridades de los trastornos mentales y la posible afectación cognitiva de los pacientes, con las consecuentes implicaciones éticas. Lo que sigue es la reflexión de un psiquiatra clínico con experiencia en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) acerca del uso del placebo en éstos. La cuestión quedaría, pues, planteada de esta forma: el ECA tiene como finalidad la determinación del efecto causal de un agente terapéutico o tratamiento experimental (T). El efecto causal de T en un sujeto (S) es inferido por el experimentador/observador (en nuestro caso el psiquiatra clínico) a partir de la respuesta observada en S, respuesta que integra la debida exclusivamente a T y aquella que es debida a no-T. En todo ECA es preciso definir no-T y, precisamente, el grupo que recibe únicamente no-T es lo que se conoce como grupo de comparación o control. El debate se suscita ante la cuestión de si el placebo debe ser el no-T de elección o si otras alternativas (principalmente el denominado control activo) debe ser considerado el *gold standard*.

Placebo: análisis conceptual

Es llamativo cómo desde la investigación farmacológica se plantea el concepto de placebo como algo definitivamente establecido y claro, definiéndolo como sinónimo de "no tratamiento". Sin embargo, la clínica nos dice que eso que denominamos placebo es un complejo conjunto de fenómenos que precisan aclaración.^{3,4} A este respecto, no es lo mismo placebo y no tratamiento de la misma forma que no es exactamente igual el efecto placebo que el efecto o la respuesta obtenida al dar un placebo. De un modo estricto, puede definirse el efecto placebo como el cambio en el estado del paciente causalmente conectado con el conocimiento o conciencia personal que posee éste de encontrarse en una determinada situación clínica. Placebo sería, en este sentido, aquel procedimiento médico que no posee efecto fisicoquímico específico sobre la situación del paciente.⁵ Finalmente, respuesta placebo sería el conjunto de cambios observados en el estado del paciente tras la administración de un placebo.⁶ Según esto, la respuesta placebo no solo incluiría los cambios debidos al efecto placebo en sentido estricto sino aquellos motivados por artefactos

estadísticos (regresión a la media, tendencias seculares) o metodológicos (efectos inespecíficos del experimentador/médico o de la situación experimental -, p. ej. el efecto Hawthorne).⁷ Una versión más amplia de la noción de efecto placebo incluiría, así mismo, los artefactos metodológicos pero no los estadísticos. En todo caso, el ECA en el que se comparan dos grupos de pacientes, unos tratados mediante un procedimiento T y otros mediante un placebo P, tiene como finalidad distinguir, dentro de la respuesta que experimentan los pacientes a T, aquella parte imputable al efecto farmacodinámico de T (en el caso de que se trate de un fármaco) de la respuesta placebo (incluyendo aquí tanto el efecto placebo como los artefactos estadísticos que se darían en un hipotético caso de no tratamiento).⁸

Figura 1



(Modificado de García-Alonso et al. 1997)

Esta complejidad del fenómeno placebo explicaría, entre otras cosas, la disparidad que existe entre distintos autores a la hora de estimar, por ejemplo, la intensidad o dimensión del efecto placebo y cómo influiría en los ECAs: para algunos escasamente⁹, para otros de forma importante¹⁰. También se refleja en otros dos aspectos: su uso y los mecanismos implicados en su aparición. En cuanto al uso de procedimientos placebo está claro que no solo se circumscribe al ámbito investigador. Antes bien, es precisamente el ámbito de la clínica en donde el uso de placebos puros o impuros (vasodilatadores cerebrales, dosis infraterapéuticas de antidepresivos tricíclicos o benzodiacepinas)¹¹ es más frecuente, con las implicaciones éticas que esto conlleva. Por otro lado, en la investigación no farmacológica la consideración de procedimiento placebo no siempre es sencilla y determina en ocasiones (por ejemplo en ECAs sobre modalidades psicoterapéuticas) una gran sofisticación metodológica. Los complejos mecanismos que dan lugar al efecto placebo (de los que apenas sabemos) comienzan a ser analizados. Recientemente Mayberg et al¹² estudiaron

comparativamente mediante PET el flujo sanguíneo y el consumo energético cerebrales de aquellos pacientes con depresión mayor que precisaron hospitalización y que accedieron a intervenir en un ECA (fluoxetina vs. placebo durante 6 semanas) que obtuvieron buena respuesta bien al fármaco, bien al placebo. Ambos grupos mostraron cambios parecidos en ciertas regiones cerebrales (partes del cortex y sistema límbico) pero los respondedores al fármaco mostraron cambios además en regiones más inferiores (tallo cerebral, estriado e hipocampo) lo que llevó a los autores a sugerir que podrían existir 2 vías de mejoría de la depresión: por un lado, una vía de *abajo-arriba* o de *dentro-fuera* que modificaría, en una primera instancia, los procesos neuroquímicos a nivel profundo (tallo cerebral y estriado) y que sería la propia del fármaco; por otro lado, la vía de *arriba-abajo* o de *fuera-dentro* que incidiría en un primer momento sobre el cortex cerebral y modificaría emociones y pensamientos y que sería la propia del placebo y, posiblemente, de otras técnicas no farmacológicas como la psicoterapia. Leuchter et al¹³, por su parte, mediante técnicas de electroencefalografía cualitativa, observaron que tanto los pacientes tratados con antidepresivos como los de la rama placebo que mejoraban en un estudio a 9 semanas mostraban cambios en la actividad del cortex pre-frontal pero mientras en los primeros disminuía, aumentaba en los segundos.

Una conclusión extraíble de este tipo de estudios y extrapolable a todo ECA es que una respuesta similar en una escala de evaluación como la escala de la Depresión de Hamilton no refleja, necesariamente, la implicación de los mismos procesos biológicos ni probablemente la misma experiencia subjetiva en el paciente tratado con fármaco y con placebo, de la misma forma que, a pesar de que una sinfonía de Mozart y un ballet de Stravinsky pudieran tener aproximadamente el mismo número de notas y su escucha ser igualmente gratificante, las experiencias estéticas no habrían de ser las mismas¹⁴.

Uso del placebo en ECAs

Si nos circunscribimos al uso del placebo en los ECAs se han apuntado razones metodológicas para su uso como tratamiento en el grupo control. Así, se ha argumentado que el uso del placebo es el mejor método para demostrar eficacia relativa a un nuevo producto (y su perfil de secundarismo) y distinguir la respuesta no farmacológica (respuesta placebo), así como para establecer el comportamiento de un tratamiento establecido en una muestra de pacientes determinada y diferente de la original¹. Sin embargo, a pesar de que la relevancia metodológica o clínica es necesaria, no parece suficiente: es precisa una *reflexión ética* del uso de este procedimiento. Generalmente todo ECA intenta responder a los 7 requerimientos que le confieren carácter ético: valor social o científico, validez científica, justa selección de sujetos, favorable relación riesgo/beneficio, revisión independiente, consentimiento informado y respeto de la autonomía de los sujetos incluidos¹⁵. Su aplicación al campo de la psiquiatría hace que estas exigencias deben monitorizarse de manera escrupulosa habida cuenta de la posible afectación de los procesos cognitivos y volitivos de los pacientes afectos de enfermedad mentales graves, la consideración de estos como poblaciones vulnerables, etc)¹⁶. Sin embargo, aquellos ECAs que, además, incluyen placebo como tratamiento del grupo control po-

drían conculcar, en el caso de que ya existiera un tratamiento conocido eficaz para la dolencia, por un lado, el principio de beneficio terapéutico (el médico debe prescribir el tratamiento óptimo), y, por otro, el denominado *principio de equilibrio clínico (clinical equipoise)* por el que se debe exigir a todo ECA un estado inicial de genuina incertidumbre acerca de los riesgos y beneficios relativos de los tratamientos probados (y, por definición, sabemos que del tratamiento placebo, a pesar de ocasionales sorpresas, debemos esperar menos)¹⁷.

Por otra parte, la autonomía del paciente psiquiátrico grave, ya posiblemente socavada por la propia naturaleza de su patología, puede ser fácilmente ignorada en los ECAs con placebo. A este respecto resulta ilustrativo saber qué piensan de la inclusión del placebo en los ECAs los propios pacientes psiquiátricos. En un estudio de hace unos años¹⁸, Laura Roberts y sus colegas preguntaron tanto a psiquiatras como a pacientes esquizofrénicos qué opinión tenían acerca del riesgo y de los factores que podrían influir en la decisión de participar en 4 hipotéticos diseños de investigación. Psiquiatras y pacientes estuvieron de acuerdo en considerar los diseños con periodo de lavado y los que incluían placebo como de mayor riesgo, pero los pacientes percibían más riesgo que los psiquiatras en los diseños menos peligrosos (extracción de sangre y ensayo clínico, sin lavado ni placebo) y la predicción de los psiquiatras acerca de qué riesgo atribuyen los pacientes a un ensayo clínico se quedaba corta al contrario que su estimación de la disposición de éstos a participar.

Como consecuencia de todo esto, algunos autores han defendido de forma vehemente la no inclusión del placebo en los ECAs, llegando a aconsejar a los editores de las revistas más prestigiosas que rechacen los artículos con este diseño¹⁹. Por el contrario, otros no asumen que la inclusión del placebo conculque el principio de equilibrio o *clinical equipoise* e incluso llegan a cuestionar que la ética de los ECAs tenga que ser exactamente la misma que la de la situación clínica²⁰.

La Declaración de Helsinki

La comunidad científica se ha regido, en cuanto al uso del placebo en ECAs, por las directrices elaboradas por la Asociación Médica Mundial y recogidas en la denominada Declaración de Helsinki, en su revisión de Octubre 2000²¹. Sin embargo, ante la opinión generalizada de que esta directiva era excesivamente restrictiva para el uso del placebo, la propia WPA publicó una nota de clarificación acerca del párrafo 29²² que, por el contrario, fue acogida como demasiado permisiva por algunos²³. En consecuencia, muchos prefieren las Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica que implica a humanos (*Internacional Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*) elaboradas por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) en colaboración con la OMS y cuya revisión de 2002 establece referencias más precisas²⁴. Por consiguiente, más que un rechazo o aceptación categórica del uso del placebo en ECAs se tiende a proponer la consideración protocolo a protocolo de las exigencias éticas y aquí podrían existir ciertas peculiaridades que harían aceptable la inclusión del placebo, incluso en patología psiquiátrica grave²⁵.

Situaciones en las que el uso de placebo en ECAs podría ser éticamente aceptables

En principio, la mayoría de los autores estarían de acuerdo en que la inclusión de una rama con placebo en ECAs de patologías de escasa entidad o relevancia clínica en las que la salud se ve escasamente afectada (por ejemplo, la calvicie) o en las que no se conoce tratamiento eficaz no suscita grandes objeciones éticas. Los problemas se plantean en aquellos ECAs en los que existe un tratamiento eficaz conocido pero a) su eficacia se limita a los síntomas y se desconoce la eficacia a largo plazo; b) se conoce su eficacia a largo plazo sobre la morbi/mortalidad pero se desconoce su efecto en la evolución a corto plazo; c) existe evidencia de la eficacia pero no es lo suficientemente fuerte como para asumir los riesgos que conlleva; y d) el tratamiento eficaz no está disponible en determinados contextos sanitarios (por ejemplo, en países en vías de desarrollo por su elevado precio)²⁶. Algunos autores se opone drásticamente al uso del placebo si existe un tratamiento eficaz incluso en las situaciones arriba indicadas; otros argumentan que los ECAs con placebo deben ser utilizados por su superioridad metodológica sobre los comparativos con tratamiento eficaz e incluso se aducen argumentos tan cuestionables como que es más fácil "batir" a un placebo en un ECA por lo que el tamaño muestral puede ser más pequeño, resulta más rápido y barato y constituye el estándar común contra el que todos los tratamientos nuevos se suelen comparar y, por tanto, deben compararse.

Argumento metodológico para el uso del placebo en ECAs

Una vez afrontadas las cuestiones éticas, la siguiente cuestión que debe ser contestada es cual es la ventaja metodológica que aporta un ECA que incluye como comparador a un placebo sobre otros diseños alternativos, entre ellos el que incluye un control activo como comparador.

Para comprobar la eficacia de un nuevo tratamiento mediante ECA existen 2 alternativas: bien mostrar que el tratamiento nuevo es superior a un tratamiento control (estudios de *superioridad*), bien que es equivalente o no inferior (en una dimensión establecida) (estudios de *equivalencia o no inferioridad*)²⁷. Mientras que la primera estrategia sería la ideal, sólo limitada por los condicionantes estadísticos (necesita asegurar un tamaño del efecto importante y por eso, únicamente se utiliza cuando se asume una gran diferencia en eficacia entre el nuevo tratamiento y el grupo control, generalmente el placebo), la segunda es la más usada en los ECAs con control activo. Las inferencias de ambas estrategias son diferentes. Mientras que en los estudios de superioridad no se necesita información externa al propio ensayo para llegar a la conclusión de eficacia, los estudios de equivalencia o no inferioridad (desde ahora, ECAENI) asumen que el control es *eficaz* sobre la patología de que se trate y esto depende de ensayos previos externos al ECA actual. Si esta evidencia externa acerca de la eficacia del control no es suficientemente sólida, podría darse el caso que nuestro ECA demostrara simplemente equivalencia en ineeficacia sobre la patología. A la capacidad de un ECA para distinguir entre tratamiento activos

e inactivos se le denomina *sensibilidad del ensayo* (*assay sensitivity*). Por tanto, en los ECAENI con control activo, se precisa de una serie de ECAs previos controlados con placebo que sustenten la sensibilidad del ensayo actual. En muchos casos (por ejemplo, en patologías cancerígenas con buena respuesta a determinados fármacos, la mayoría de las enfermedades infecciosas y algunas patologías cardiovasculares) esta información está disponible y, por tanto, los ECAENI con control activo son tan válidos como los estudios de superioridad. No obstante, en otras patologías y con otros agentes – entre otros, analgésicos, ansiolíticos, antihipertensivos, betabloqueantes, antihistamínicos y, en especial, antidepresivos^{28,29}, la sensibilidad del ensayo no se asume tan fácilmente ya que ECAs previos controlados con placebo no arrojan diferencias tan claras. Esto puede ser debido a las diferencias entre los distintos ECAs en cuanto a diseño del estudio, protocolo o características de la muestra elegida. Es por ello que la exigencias y cuidados metodológicos de los ECAENI deben ser extremos: por un lado porque los errores o imperfecciones del diseño (no adhesión al tratamiento, uso de terapias concomitante, selección inapropiada de pacientes) tienden a minimizar las diferencias con el grupo control (y por tanto a ejercer un cierto sesgo hacia resultados positivos que, no olvidemos, son aquellos de ausencia de diferencia), por otro, porque precisamente por la necesidad de sustentar externamente la sensibilidad del ensayo se precisa una mayor replicabilidad de los ECAENI y unas muestras mayores para que se cumpla el intervalo de confianza que asegura que el nuevo tratamiento no es inferior al control activo en más de una cierta cantidad, el denominado *margen de equivalencia o no inferioridad*³⁰.

Sensibilidad del ensayo en 2 patologías psiquiátricas paradigmáticas: depresión y esquizofrenia

Ante patologías psiquiátricas en donde intentamos probar nuevos tratamientos la cuestión de la sensibilidad del ensayo al considerar ECAENI con control activo adquiere relevancia. Así, la evidencia externa de la superioridad del tratamiento estándar sobre placebo en lo concerniente a antidepresivos y ansiolíticos en depresión y ansiedad no es tan sólida como la de los antipsicóticos en la esquizofrenia. Como demuestran Khan, Khan y Brown³¹ en su minucioso análisis de los 9 antidepresivos y 13 ansiolíticos aprobados por la FDA entre 1985 y 2000, que incluyen 52 ECAs de AD controlados con placebo y 40 de ansiolíticos, únicamente el 48% de las ramas de AD y de ansiolítico en estudio mostraron superioridad sobre placebo lo que significaría que ante un ECAENI con control activo de un nuevo ansiolítico o antidepresivo se corre el riesgo de que en un 50% se concluyan resultados erróneos, bien tratamiento no efectivos tomados como efectivos, bien efectivos como inefectivos, lo que haría aconsejable contemplar la posibilidad de utilizar controles con placebo.

Por el contrario, en los ECAs de nuevos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, los metaanálisis realizados sugieren una sólida evidencia en los ECAs previos de diferencias entre antipsicótico estándar y placebo por los ECAENI con control activo estarían metodológicamente justificados³².

Conclusiones

El fenómeno placebo es suficientemente complejo como para merecer atención investigadora. El interés no solo es psicopatológico o clínico sino que la propia esencia de los ensayos clínicos radica en una correcta comprensión de lo que está ocurriendo en un paciente cuando se produce el efecto placebo. No basta, por tanto, con asumir que placebo es equivalente a no tratamiento.

Una segunda cuestión es la propia utilidad del placebo en los ECAs y si su inclusión como tratamiento del grupo control debe ser considerado el *gold standard* o, por el contrario, razones metodológicas y, especialmente, éticas, aconsejan buscar una alternativa. Las alternativas existentes al grupo placebo son, bien incluir como grupo control pacientes en lista de espera o en tratamiento de *milieu*, bien buscar un comparador activo (otro tratamiento conocido y que ha demostrado eficacia en anteriores ECAs controlados con placebo). Una tercera opción intermedia, muy interesante y, quizás, la preferida en la actualidad, es limitar el uso del placebo evitando el diseño concurrente placebo/ tratamiento en estudio y utilizando, bien estudios *add on* (tratamiento conocido vs, tratamiento nuevo o placebo, especialmente útiles para terapia combinada), bien estudios de *finalización temprana (early escape)* o de *retirada aleatorizada*²⁷.

El uso del placebo no plantea grandes problemas si no existe un tratamiento conocido pero existen serias razones éticas que desaconsejan utilizarlo como tratamiento del grupo control si existe un tratamiento eficaz para la patología de que se trate. Por tanto, en estos casos, la estrategia de elección sería utilizar el control activo y, en consecuencia, ensayos de equivalencia o no inferioridad. Sin embargo, en ciertas circunstancias podría ser éticamente aceptable utilizar placebo como tratamiento de grupo control aún existiendo un tratamiento estándar (ver *supra*). De darse estas circunstancias, podría plantearse si se trata de un tratamiento cuya eficacia está basada en una evidencia cuestionable y, en ese caso, la introducción de un grupo placebo (quizás con las limitaciones de esa "tercera vía" mencionada antes) sería metodológicamente aconsejable. A este respecto, y para centrarnos en tratamientos psiquiátricos, la validación de nuevos antidepresivos entraría en este supuesto mientras que la de nuevos antipsicóticos no (y en este caso no estaría justificada metodológicamente la inclusión de un grupo placebo).

Referencias

1. Vickers AJ, de Craen AJM. Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. *J Clin Epidemiology* 2000;53:157-161.
2. Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999;156:829-836.
3. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo. From ancient priest to modern physician. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997.
4. Harrington A (ed). The placebo effect. An interdisciplinary exploration. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997.
5. Hróbjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:345-348.
6. Jospe M. The placebo effect in healing. Lexington, MA: Lexington Books, 1978.
7. Parsons HM. What happened at Hawthorne? *Science* 1974;183:922-932.

8. García-Alonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997;109:797-801.
9. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Eng J Med* 2001; 344:1594-1602.
10. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment* 1998;1, art. 2a:1-15.
11. Laporte JR, Figueras A. Placebo effects in psychiatry. *Lancet* 1994;344: 1206-1209
12. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis SK, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159,5:728-737.
13. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002;159, 1:122-129.
14. Craig Miller M. Are antidepressants placebos? *Harvard Mental Health Letter* 2003;March:1-7.
15. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-2711
16. Roberts LW. Ethics and mental illness research. *Psychiatr Clin N Am* 2002;25:525-545.
17. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Eng J Med* 1987;317:141-145.
18. Roberts LW, Warner TD, Brody JL, Roberts B, Lauriello J, Lyketsos C. Patient and psychiatrist ratings of hypothetical schizophrenia research protocols: assessment of harm potential and factors influencing participation decisions. *Am J Psychiatry* 2002;159:573-584.
19. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *New Eng J Med* 1994;331:394-398.
20. Miller FG. What makes placebo-controlled trials unethical? *Am J Bioethics* 2002;2, 2:3-9.
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000;284:3043-3045.
22. World Medical Association. Note of clarification on paragraph 29 of the WPA Declaration of Helsinki. Geneva: World Medical Association, 2002. Available from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
23. Levine RJ, Carpenter WT Jr, Appelbaum PS. Clarifying standards for using placebos. *Science* 2003;300, 5626:1659-60.
24. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneve: CIOMS, 2002.
25. Carpenter WT Jr, Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:356-362.
26. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000;133, 6:464-470.
27. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000;133, 6:455-463.

28. Leber PD. Hazards of inference: the active control investigation. *Epilepsia* 1989;30 (Suppl. 1):S57-S63.
29. Walsh BT, Seidman, SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287, 14:1840-1847.
30. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-39.
31. Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5: 193-197.
32. Fleischhacker WW, Czobor P, Hummer M, Kemmler G, Kohnen R, Volavka J. Placebo or active control trials of antipsychotic drugs? *Arch Gen Psychiatry* 2003;60, 5:458-464.

Dr. José M. Villagrán Moreno. *Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Hospital de Jerez. Cádiz. Servicio Andaluz de Salud*

jvilla@maptel.es

revisiones bibliográficas**ética**

- Stossel TP. Regulating academic-industrial research relationships - solving problems or stifling progress? *The New England Journal of Medicine* 2005; 353:1060-5

El autor considera muy positiva la relación estrecha que existe entre universidad y las empresas, y pone de ejemplo la creación de empresas de biotecnología entre los años 70 y 80 a partir de la colaboración entre investigadores de universidades y empresas capitalistas. Recientemente el *National Institutes of Health* (NIH) impuso una normativa que regula esta relación entre la investigación universitaria y la industria de manera restrictiva. El autor analiza posible motivos que han llevado a esta regulación y expone sus argumentos en contra: la conducta inadecuada en la investigación, la libertad académica, los posibles sesgos en la interpretación de los resultados o la calidad de la investigación son algunos de los aspectos analizados.

- Borry P, Schotsmans P, Dierickx K. Developing countries and bioethical research. *N Engl J Med* 2005;353:852-3.

"Menos del 10% de la inversión mundial en investigación y desarrollo biomédico está dirigido a problemas relacionados con el 90% de la carga mundial de enfermedad. Además, algunos observadores piensan que el foco de las discusiones bioéticas está a favor de los problemas éticos que afectan a los países ricos y desarrollados". Por estos motivos, los autores realizan un estudio dirigido a evaluar si existe una infrarrepresentación de investigadores de países en desarrollo en publicaciones en el campo de la bioética. Los resultados documentan una baja aportación de investigadores en países en desarrollo (3,9%) a la literatura científica bioética.

gestión

- Dal-Ré F, Predomingo A, Morejón E, Luque I. Ensayos clínicos multicéntricos: grado de homogeneidad en la revisión ético-científica realizada por los comités éticos de investigación clínica. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005; 125:335-40

A partir de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004 se han constatado discrepancias de cómo llevar a cabo el dictamen único que establece la nueva normativa para ensayos clínicos multicéntricos (ECM). Este artículo original estudia el grado de homogeneidad en la evaluación ético-científica de un protocolo de uso expansivo de fosamprenavir y su hoja de información al paciente (HIP) evaluado entre mayo 2003 y febrero

de 2004 por 56 comités éticos de investigación clínica (CEIC) de España. Concretamente, se revisa a) el grado de concordancia de decisión (CD) en el rechazo o aprobación del protocolo y la concordancia de procedimiento (CP) referida a qué tipo de aclaraciones sobre el protocolo formula los CEIC, y b) la concordancia de procedimiento de las modificaciones propuestas en el texto de la HIP por los CEIC. Los autores utilizan un método novedoso para medir este grado de homogeneidad basado en un modelo matemático. Los resultados indican una alta homogeneidad de los CEIC para este protocolo: la CD fue del 87%, y esto quiere decir que, escogido aleatoriamente un CEIC, éste tomará una decisión (aprobar o rechazar el protocolo) que coincidirá en el 87% de los casos con la decisión de cualquier otro CEIC tomado al azar. Igualmente, la CP resulta ser del 90%, es decir, elegido un CEIC al azar, éste representa, en el procedimiento, al 90% de todos los CEIC participantes.

- Fauriel I, Moutel G, Callies I, Herve Ch. Study over 10 years of 622 protocols receiving unfavourable reports from 19 research ethics committees. *Thérapie* 2005;60:159-65.

Estudio original que evalúa los criterios de no-aprobación de 622 protocolos de ensayos clínicos (EC) que se evaluaron por 19 CEIC de Francia durante 10 años. Los resultados indican que un 1,3% de los protocolos evaluados no fueron aprobados. Los motivos metodológicos fueron los más frecuentes, seguido de los motivos éticos y en tercer lugar administrativos. El estudio pone también de manifiesto las dificultades de muchos de los CEIC para aportar toda la información actualizada del estado de los protocolos evaluados.

- Ashcroft RE, Newson AJ, Benn PM. Reforming research ethics committees. *BMJ* 2005;331:587-588.

Los comités éticos de investigación son objeto de continuas críticas a través de Europa por parte de investigadores y los promotores públicos y privados de la investigación. A finales del año pasado, el Ministro de Salud del National Health Service (NHS) encargó a un comité asesor una revisión del funcionamiento de los comités éticos de investigación del NHS, cuyos hallazgos han sido publicados recientemente. En esta carta se comentan las principales conclusiones del informe de este estudio, y los autores de la carta añaden algunas conclusiones significativas que faltan en dicho informe.

metodología

- Aronson JK. Metameta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:117-119.

El término meta-análisis se empleó por primera vez en los años 70. Su significado, análisis de un análisis puede conocerse también como revisión sistemática. No obstante se considera que un meta-análisis es un tipo de revisión sistemática en el cual se utilizan métodos estadísticos para combinar los resultados de diversos estudios, publicados y, preferiblemente también

no publicados. Su principal uso comprende el establecimiento de la eficacia de una determinada intervención y no es frecuente que se utilice en estudios sobre seguridad de medicamentos. El autor de este artículo reflexiona sobre la cuestión y plantea, entre otros aspectos, que debería ampliarse su campo de aplicabilidad.

- Taylor GJ, Wainwright. Open label extension studies: research or marketing? *BMJ* 2005;331:572-574.

"(1) Los estudios abiertos de extensión son un anexo frecuente a los ensayos clínicos randomizados, controlados y ciegos de nuevos fármacos. (2) El objetivo de estos estudios, a menudo, parece ser el permitir el uso continuado de un nuevo fármaco con fines comerciales o de uso compasivo, más que para incrementar el conocimiento. (3) El uso continuado de un nuevo fármaco por motivos compasivos no debería ser considerado dentro del marco de la investigación. (4) Los pacientes deberían tener toda la información disponible antes de decidir si participan. (5) Se deben aplicar criterios estrictos para la aprobación ética de estudios de extensión".

Inma Fuentes, Roser Llop, Pilar Hereu. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

noticias**La IFPMA estrena el "Clinical Trials Portal"**

La IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*) inauguró a finales del pasado mes de septiembre su nuevo portal de ensayos clínicos: www.ifpma.org/clinicaltrials. La IFPMA es una organización no gubernamental sin ánimo de lucro que representa a la industria farmacéutica de los países desarrollados y en vías de desarrollo.

El portal pretende ofrecer un vínculo directo a la información disponible en Internet sobre ensayos clínicos realizados a escala mundial para que médicos, pacientes y familiares puedan acceder fácilmente a la información sobre ensayos clínicos con medicamentos y vacunas. La creación de este portal persigue demostrar el compromiso del sector farmacéutico en cuanto a transparencia en beneficio de los pacientes y de los profesionales de la salud.

En la creación de este portal han participado expertos en normativa reguladora y técnicos del sector farmacéutico y contiene más de 250.000 enlaces. El portal incluye direcciones de compañías farmacéuticas, direcciones de otras asociaciones del sector farmacéutico que ofrecen información sobre ensayos clínicos (por ejemplo, PhRMA) y direcciones de organismos estatales que contengan información sobre los ensayos. Otras fuentes de información de ensayos clínicos en la red, como Europharm, concebida por la Unión Europea, dispondrán de enlace en cuanto estén disponibles.

El portal de ensayos clínicos de la IFPMA pretende cumplir el compromiso del sector farmacéutico basado en el "*Joint Position on the Disclosure of Clinical Trial Information via Clinical Trial Registries and Databases*", publicado en enero de 2005, en una declaración conjunta de la IFPMA, la Federación Europea de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (EFPIA), la Asociación de Productores Farmacéuticos de Japón (JPMA), la Asociación Norteamericana de Fabricantes e Investigadores de Productos Farmacéuticos (PhRMA) y las empresas farmacéuticas canadienses basadas en la investigación (Rx&D), para mejorar la transparencia en la investigación clínica.

Conclusiones de la Jornada "Estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos: ¿una carrera de obstáculos o un paseo científico relajado? "

El pasado 16 de junio se celebró en el Hospital Ramón y Cajal una Jornada sobre estudios post-autorización con medicamentos (EPA), organizada por la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Los organizadores de la Jornada han elaborado un documento que recopila los aspec-

tos más destacados tratados en la jornada. Este documento se ha enviado a los CEICs, para su transmisión a todas las partes implicadas en los EPAs.

ICB Digital desea colaborar con los organizadores de las jornadas en dar la mayor difusión a este documento, por lo que a continuación transcribimos íntegramente las conclusiones de esta jornada.

JORNADA ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE TIPO OBSERVACIONAL CON MEDICAMENTOS: ¿UNA CARRERA DE OBSTÁCULOS O UN PASEO CIENTÍFICO RELAJADO?

Conclusiones generales

El jueves 16 de junio de 2005 se celebró en nuestro Hospital una jornada sobre estudios post-autorización con medicamentos (EPA). La jornada tuvo una gran aceptación, con más de 200 asistentes, lo que indica la preocupación que existe en el momento actual en relación con este tipo de estudios.

Hay que destacar el papel crucial de los ponentes y moderadores, ya que estaban invitadas todas las partes implicadas: Administraciones, CEICs regionales y locales, y promotores (investigadores particulares, sociedades científicas, industria farmacéutica y CROs).

Este resumen no es un informe detallado de la jornada ni un documento de consenso, sino que recoge los mensajes esenciales de la misma y resalta los aspectos más importantes expuestos por la mayoría de ponentes y asistentes.

1. Existe unánime acuerdo en que los EPA son necesarios para evaluar la efectividad, la eficiencia (estudios de farmacoeconomía), la seguridad de los fármacos y los factores modificadores de las mismas, (polimedición, incumplimiento terapéutico, gravedad de la enfermedad, patología concomitante, grupos etáreos especiales, etc.) en la práctica clínica habitual, en grupos amplios de población y durante tiempos de observación prolongados. También son muy útiles para conocer los patrones de utilización y la satisfacción de los pacientes. Los ponentes de la industria subrayaron que en muchas ocasiones constituyen un requerimiento de la Autoridad Reguladora (EMEA).
2. Existe una disminución notable, tanto en el número de EPA que se presentan para su evaluación y autorización por los CEICs y las Autoridades Reguladoras, como en los que finalmente son aprobados.
3. La frecuente baja calidad de los EPA planificados tanto por la industria farmacéutica como por investigadores particulares antes de que existiera una legislación específica ha sido una carga negativa a la hora de la evaluación de estos estudios. Existía un número importante de estudios con defectos de metodología, diseño y en muchos casos se trataba claramente de una inducción a la prescripción. Esa etapa, para satisfacción de

todos, parece estar superada y el diseño actual de los EPA, en general, es más satisfactorio.

4. Resultan sorprendentes las discrepancias entre las evaluaciones realizadas por los CEICs y las autoridades sanitarias de las CCAA e, incluso, entre estas últimas a la hora de la autorización de los EPA. En el momento actual se está siendo demasiado exigente en la evaluación de la metodología de este tipo de estudios. Realmente se debe tener en cuenta que se administra el fármaco a los pacientes según la indicación establecida en la ficha técnica, no realizándose ningún procedimiento o intervención que no se fuera a llevar a cabo en la práctica clínica habitual. Por este motivo, lo que se debe plantear un evaluador es si se ha planteado una pregunta correcta y si el estudio la puede resolver de forma adecuada.
5. La Normativa que establece los requisitos para la realización de este tipo de estudios debería modificarse en aquellos aspectos en que la experiencia haya demostrado su ineeficacia. En ningún caso debería suponer un obstáculo administrativo, sino un filtro para hacer EPA con un contenido científico relevante.
6. Hay una necesidad importante de armonizar procedimientos de evaluación y aprobación. Las dificultades administrativas para la puesta en marcha de los EPA son superiores a los procedimientos propios de la autorización de un ensayo clínico, ya que cada Comunidad tiene unos plazos y requisitos diferentes. Resulta paradójico que en el caso de los ensayos clínicos se haya hecho un gran esfuerzo para unificar criterios y establecer un dictamen único, y sin embargo este tipo de estudios, en los que el paciente no está sometido a ningún riesgo añadido, se haya complicado en extremo. Es, como mínimo curioso, que no se puedan llevar a cabo en muchas ocasiones o se deje en una situación precaria a los promotores y al equipo de investigadores cuando las resoluciones son dispares (aprobaciones en unas CCAA y rechazo en otras). Se deberían modificar las "reglas del juego" y establecer una normativa común para todo el Estado español, pues no tiene sentido que todos los aspectos a evaluar en este tipo de estudios sean revisados por el CEIC y todas las CCAA implicadas. Además, es inaceptable que en una misma comunidad el EPA pueda ser sometido a evaluación por estamentos diferentes dependientes del mismo organismo y que sin embargo no les vincule la resolución con la desacreditación implícita que ello conlleva cuando las resoluciones son contrarias. En este aspecto los procedimientos de Las Comunidades Autónomas de Andalucía o Galicia, son bastante coherentes, ya que la decisión del CEIC regional vincula a la Consejería de Sanidad.
7. Debe existir también una armonización en la terminología empleada para definir cada tipo de estudio, ya que se ha demostrado que un mismo estudio recibe diferente denominación, con lo que todo ello conlleva, dependiendo de la Comunidad Autónoma en la que se evalúe. La Normati-

va actual sobre EPA permite interpretaciones "múltiples" y genera confusión en los investigadores, incluido el propio concepto de "inducción a la prescripción".

8. La investigación independiente tiene grandes dificultades para poder desarrollarse. Se destaca por parte de los investigadores que los EPA se han limitado a promotores con gran capacidad de inversión en recursos humanos y económicos, y que ellos no pueden afrontar solos todo lo que supone la gestión y la financiación de los mismos. Opinan que finalmente la investigación deja de ser independiente ya que si se desea llevar a cabo es necesario conseguir ayuda, y ésta habitualmente se pide a la propia industria farmacéutica.
9. Debería existir una responsabilidad compartida de promover y financiar este tipo de estudios, por parte de las CC.AA (Direcciones Generales de Farmacia y Productos Sanitarios y las instituciones responsables de la investigación biomédica) y por el propio Sistema Nacional de Salud, además de por las compañías farmacéuticas.

Reflexión final

Sólo apostando firmemente por la investigación, disminuyendo las cargas burocrático-administrativas, armonizando criterios evaluadores y apoyando decididamente la investigación independiente se podrá conseguir el objetivo deseado de impulsar la realización de investigación de resultados en salud, absolutamente necesaria para una correcta utilización de los medicamentos, que consideramos una prioridad en nuestro sistema sanitario.

Grupo Promotor de las Jornadas: **Mª Ángeles Gálvez Múgica, Itziar de Pablo López de Abechuco.** Farmacólogas Clínicas. **Luis Guerra Romero.** Subdirector de Investigación y Docencia. Hospital Ramón y Cajal.

FUINSA anuncia la celebración de la Jornada "Proceso de evaluación de los EC: CEICs vs Industria Farmacéutica"

La Fundación para la Investigación en Salud (FUINSA) ha anunciado la celebración de la Jornada titulada "Proceso de evaluación de los EC: CEICs vs Industria Farmacéutica", que tendrá lugar el Madrid, en el Auditorio del Hospital Clínico San Carlos el próximo día 2 de noviembre.

La inscripción es gratuita, previa reserva de plaza.

Ofrecemos el acceso directo al programa de la jornada
[programa.pdf](#)

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderador: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

nº 36

noviembre de 2005
