

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

## contenido

### artículo original

Ofrecemos en este número el segundo artículo sobre la utilización del placebo en Psiquiatría, por Nùria Cruz, especialista en Farmacología Clínica, titulado [Controversias metodológicas y éticas sobre el uso de placebo en ensayos clínicos en psiquiatría](#).

### 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

Presentación de la [Guía Práctica de “Utilización de muestras biológicas en investigación biomédica”](#).

### 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 43 - julio-agosto de 2006

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.

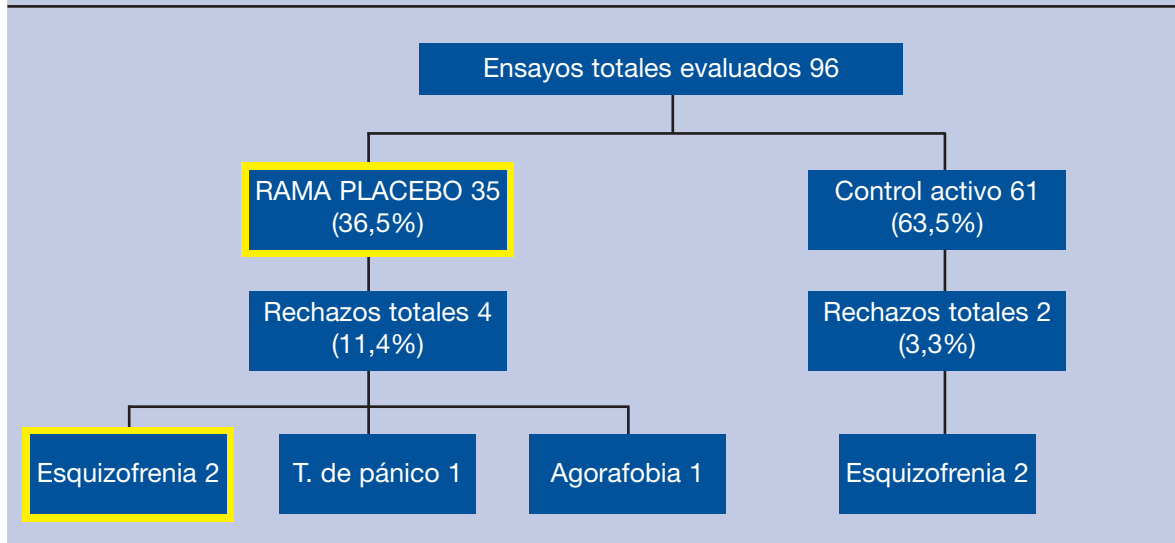
### Resultados

---

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).

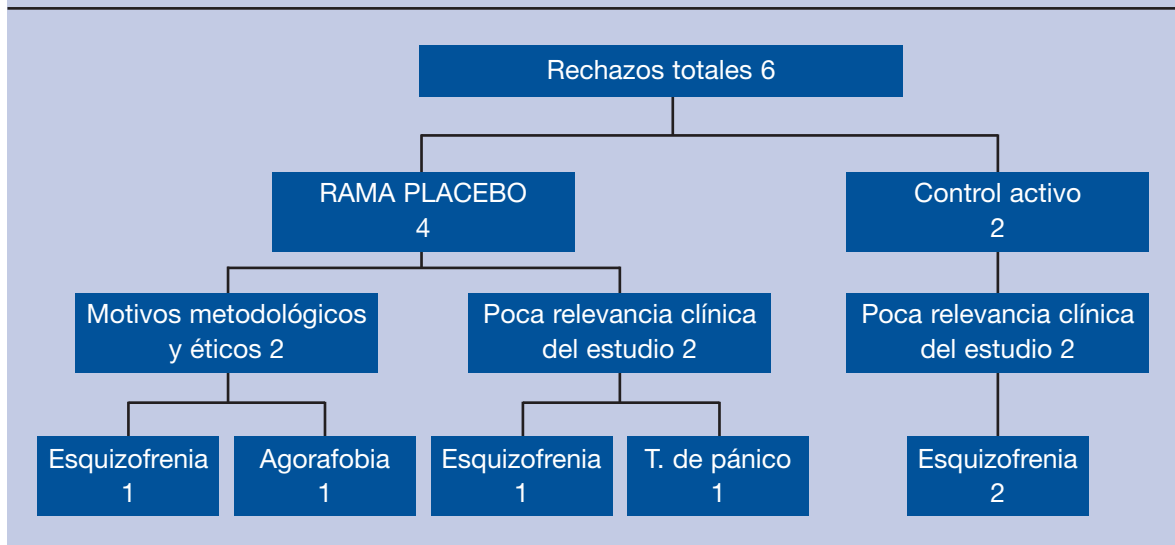
De los rechazos en la rama placebo, 2 fueron en esquizofrenia y ninguno en depresión. El resto de rechazos en rama placebo fueron: uno en agorafobia y otro en trastorno de pánico.

**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 clínica<sup>1</sup> (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.<sup>2</sup>

## **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.<sup>3</sup>

## **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”.<sup>4</sup>

## **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.<sup>5</sup>

## **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 continuación<sup>6</sup>, siendo un tema revisado previamente<sup>7</sup>:

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 placebo<sup>8</sup> (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*).<sup>8</sup>

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
<b>Placebo: 0,4/100 p-a</b>
Incremento anual de tentativa: FE: 2,8/100 p-a
CA: 3,4/100 p-a
<b>Placebo: 2,7/100 p-a</b>

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”.<sup>6</sup>

### 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.<sup>10,11,12,13,14</sup>
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](mailto:nc7nuria@yahoo.es)

*Especialista en Farmacología Clínica (Hospital Clínico de Barcelona)*

## revisiones bibliográficas

### bioética

---

- Chima SC. Regulation of biomedical research in Africa. *British Medical Journal* 2006;332:848-51.

La confianza en la legislación y guías internacionales no protege adecuadamente a los participantes en la investigación en África. En vista de las violaciones mayores de los códigos éticos internacionales durante la investigación biomédica en países en desarrollo, se necesitan estructuras de regulación y legislación local y regional para interpretar las guías internacionales, a la luz de las realidades sociopolíticas locales. La investigación biomédica en África se beneficiaría de una regulación que proporcione orientación sobre el papel de los comités éticos locales de investigación, procedimientos de consentimiento informado, cuidados estándar, y justicia retributiva (compensaciones para los daños surgidos de la investigación financiada por la industria y beneficios después del ensayo).

### gestión

---

- Altman DG, for the CONSORT Group. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors. *British Medical Journal* 2005;330:1056-7

En el año 2003, un 20% de las revistas médicas con un elevado factor de impacto, hacen referencia al CONSORT en sus recomendaciones a los autores sobre la publicación de estudios de investigación, pero una mayoría utilizan un lenguaje ambiguo en las recomendaciones más concretas. Las publicaciones deberían ser más exigentes en sus instrucciones a los autores.

### metodología

---

- Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses - reporting without distorting. *The New England Journal of Medicine* 2006;354:1667-9.

Los análisis de subgrupos son una parte importante del análisis de los ensayos clínicos comparativos. Sin embargo, son a menudo sobreinterpretados, y pueden dar lugar a nuevas investigaciones con una orientación equivocada o, aún peor, a un tratamiento subóptimo para el paciente.

El diseño de un ensayo clínico está pensado para analizar si un fármaco es más eficaz que otro, basándose en los resultados de una variable principal a partir de una hipótesis y una serie de pacientes aleatorizados para buscar la superioridad, o no. El análisis de subgrupos se realiza para ver si un determinado subgrupo del total de pacientes responden de manera diferente al nuevo tratamiento. Aunque esto parece simple, existen importantes fuentes de confusión e incertidumbre respecto a este tipo de análisis.

Cuando hacemos un análisis de subgrupos simple, eso es, determinando el efecto de un determinado tratamiento en mujeres, estamos reduciendo la muestra y por tanto el poder estadístico. Otra opción es el análisis de subgrupos múltiple, es decir, seleccionar grupos determinados en relación con diferentes variables basales, y realizar tests de interacción múltiple entre ellas. Esto es lo que se realiza en el estudio que acompaña este editorial. En estos casos, la aparición de falsos positivos -que se produzca una interacción entre variables cuando ésta no existe- puede verse aumentado. Y cuanto más subgrupos, mayor probabilidad de que esto ocurra.



- Dumville JC, Torgerson DJ, Hewitt CE. Reporting attrition in randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2006;332:969-71.

Las pérdidas de seguimiento de los pacientes incluidos en ensayos clínicos randomizados, así como la falta de datos o “missings”, introducen la posibilidad de un sesgo en la evaluación de los resultados: puede ser que los grupos de comparación tengan características similares cuando se comparan todos los pacientes randomizados, pero no cuando se comparan los pacientes incluidos en el análisis. Los autores señalan la necesidad que los investigadores sean más explícitos acerca de las pérdidas en el seguimiento, especialmente cuando éstas son importantes: además de presentar los datos de las pérdidas durante el ensayo, se deberían presentar también las características basales de los pacientes randomizados que no han contribuido al análisis de los resultados. Apuntan la posibilidad de introducir esta medida en las recomendaciones CONSORT sobre la publicación de ensayos clínicos.

- Pildal J, Chan A-W, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gotzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *British Medical Journal* 2005;330:1049-52.

Se trata de un estudio de cohortes en el que se pretende comparar como se describe la asignación aleatoria en las publicaciones desde ensayos clínicos y sus correspondientes protocolos, así como estimar la frecuencia en que, a pesar de que dicha asignación no se presente de manera clara, lo sea realmente en el protocolo.

Los resultados indican que, 96 de los 102 ensayos evaluados no eran claros en la descripción de la asignación aleatoria. Según los protocolos, 15 de los 96 tenían, no obstante, una asignación adecuada, 80 tenían una asignación poco clara, y 1 tenía una asignación inadecuada.

- Hewitt C, Hahn S, Torgerson DJ, Watson J, Bland JM. Adequacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. *British Medical Journal*. 2005;330:1057-8.

Los autores presentan una revisión de los ensayos clínicos randomizados publicados en cuatro revistas médicas importantes (*BMJ*, *JAMA*, *Lancet* y *NEJM*) entre enero y diciembre del año 2002. El objetivo es evaluar la adecuación de la randomización según se separe el proceso de randomización y la inclusión de los pacientes (se considera adecuada cuando la persona que realiza la lista de randomización es distinta a la que incluye a los pacientes). De los 234 ensayos clínicos que cumplían los criterios de inclusión, en un 56% el método se considera adecuado, en un 18% inadecuado y en un 26% de los EC no se especifica como se separa la randomización de la inclusión de los pacientes.

---

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

## noticias

### **Presentación de la Guía Práctica de “Utilización de muestras biológicas en investigación biomédica”**

El pasado 22 de mayo tuvo lugar en el Salón de Actos del Ministerio de Sanidad y Consumo la presentación de la Guía Práctica de “Utilización de muestras biológicas en investigación biomédica” promovida por el Instituto Roche.

En la elaboración de esta guía han colaborado expertos en diferentes campos de la investigación: científicos, investigadores, clínicos, expertos en biobancos, representantes de CEICs, especialistas en Bioética y juristas. Con ello se ha pretendido realizar una aproximación multidisciplinar y eminentemente práctica a la “conflictiva” investigación con muestras biológicas, que aborde sus aspectos técnicos, éticos y jurídicos. La Guía dedica un capítulo completo a la intervención de los CEICs en proyectos de investigación con muestras biológicas.

El acto de presentación de la Guía fue inaugurado por el Dr. Jaime del Barrio Seoane, director del Instituto Roche, junto con el Prof. Dr. Carlos María Romeo Casabona, director de la Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano (Universidad de Deusto y del País Vasco) y por el Prof. Dr. Agustín Zapata, catedrático de Biología Molecular y Subdirector General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III.

El acto se estructuró en dos sesiones. En la primera de ella se abordaron los aspectos técnicos y de gestión de calidad y en la segunda sesión se trató de la gestión de las bases de datos, así como de los aspectos éticos y jurídicos de estos estudios. Para finalizar la jornada, la Dra. Mariantonia Serrano (AEMPS) presentó un modelo del documento de consentimiento de los participantes en este tipo de estudios.

El Instituto Roche tiene previsto ofrecer próximamente en su página web las ponencias que se expusieron en la jornada, así como la propia Guía, para que pueda ser descargada por todos los interesados en ella. En cualquier caso, es posible obtener un ejemplar de esta guía en papel solicitándolo al Instituto Roche en <http://www.institutoroche.es/contacto.php>

*Nota: La redacción quiere agradecer a D<sup>a</sup>. Mercedes Puente, Coordinadora General del Instituto Roche, su amable colaboración con ICBDigital.*

## 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*.

**Moderadora: Mónica Saldaña**

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)

**próximo número**

**n° 43**  
julio-agosto de 2006

---