

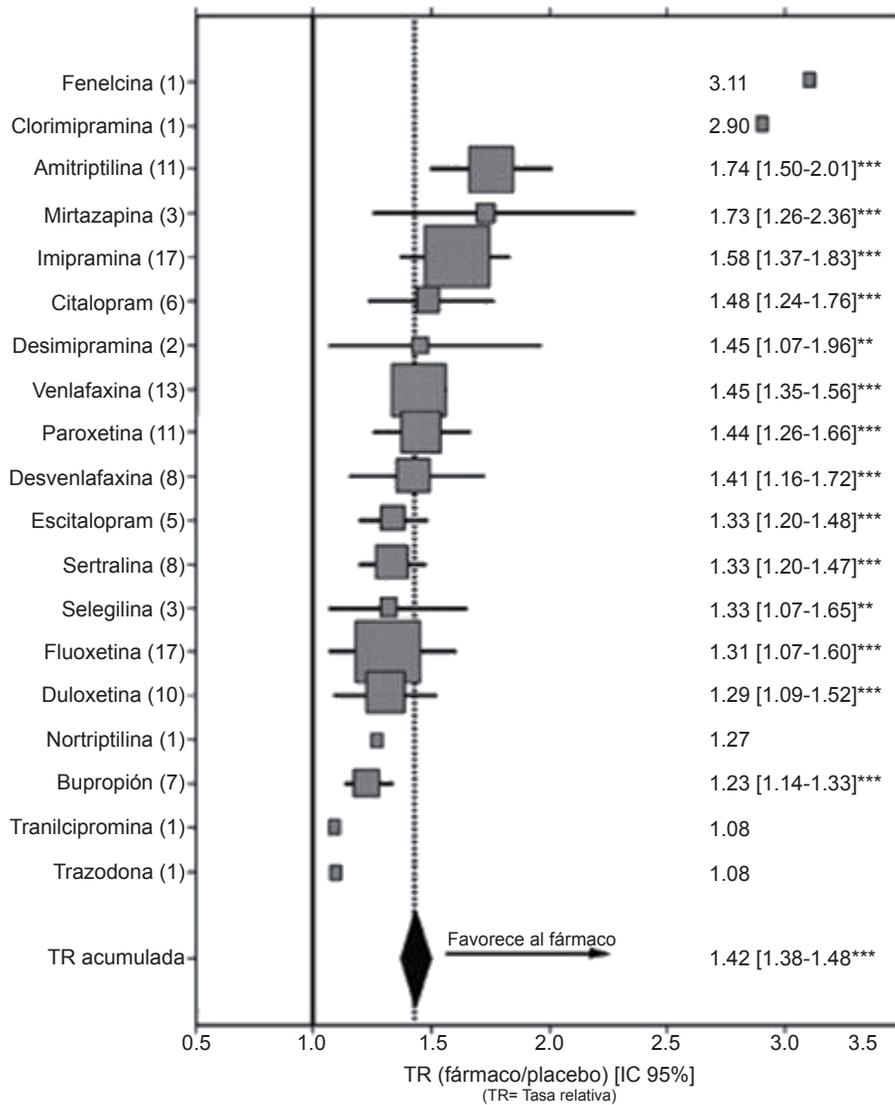
El efecto placebo en los ensayos clínicos farmacológicos con antidepresivos

■ Uno de los grandes problemas de los ensayos clínicos farmacológicos, particularmente en el campo de los antidepresivos, es el elevado porcentaje de respuesta que se encuentra con el placebo. Cuando se está probando la efectividad de un nuevo fármaco, el objetivo primordial es determinar si su efecto sobrepasa al obtenido cuando se administra un placebo. Debido a que muchos pacientes responden a éste, un buen número de medicamentos innovadores no pasan a etapas posteriores de evaluación ya que no se puede comprobar que sean mejores que el placebo.

Debido a la persistencia de este efecto, apareció el año pasado un trabajo de investigación que tuvo el objetivo de determinar por medio de un estudio de meta-análisis el efecto del placebo en comparación con el de los antidepresivos en los artículos publicados con este procedimiento a lo largo de los últimos treinta años. Los autores partieron de la evidencia de que la diferencia entre los antidepresivos y el placebo en los ensayos clínicos controlados ha ido declinando con el tiempo en aquellos estudios con adultos que presentan depresión moderada, pero sobre todo se ha evidenciado en los estudios de depresión con población juvenil. Lo que los autores realizaron fue una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados en revistas de impacto científico que compararan a cualquier tipo de antidepresivo aprobado para el tratamiento de la depresión con el placebo. Sus objetivos fueron determinar la eficacia entre los nuevos y los antiguos antidepresivos en comparación con el placebo, y examinar los posibles factores adjudicados a la disminución de la diferencia del efecto entre tratamientos activos y el placebo. Inicialmente incluyeron más de 2000 trabajos potencialmente útiles para sus objetivos y publicados entre los años 1980 y 2011. Después de una depuración cuidadosa para eliminar los elementos de sesgo, incluyeron únicamente a 122 trabajos. Entre los antidepresivos incluidos en más de un ensayo clínico, la amitriptilina fue la que mostró la mayor eficacia diferencial contra el placebo, mientras que el bupropion fue el que mostró la menor diferencia. Hacen hincapié en que la mayoría de los medicamentos mostraron un amplio traslape de eficacia por lo que es riesgoso intentar hacer una categorización entre ellos de acuerdo a la eficacia. Esto se puede observar en la gráfica siguiente en la que se resumen las tasas relativas

de respuesta de los fármacos contra el placebo, con un intervalo de confianza del 95%. El número entre paréntesis después del nombre del fármaco corresponde al número de ensayos clínicos incluidos en el análisis, mientras que los valores numéricos se colocan en el extremo derecho. Los fármacos están colocados de acuerdo a la eficacia aparente. La figura del rombo corresponde a la tasa acumulada de todos los fármacos.

Con el total de los estudios llevaron a cabo un análisis de embudo que demostró poca probabilidad de sesgo de selección por la inclusión de estudios positivos exclusivamente. Estos resultados son congruentes con los datos de revisiones previas en cuanto a que muestran que la diferencia de la eficacia entre antidepresivos y placebo es moderada. No dejan de considerar que en los estudios más antiguos sólo se presentan los datos de eficacia en términos de reducción de la calificación de las escalas utilizadas, mientras que en los más recientes se incluye el concepto de remisión como desenlace terapéutico a esperar. Esto implicaría entonces que es muy probable que en los primeros se diera un sesgo de publicación al no reportar los estudios con resultados negativos. Tomando en consideración estos aspectos, los datos crudos derivados de los resultados de todos los estudios muestran que los antidepresivos tienen una eficacia del 54% mientras que el placebo la tiene de un 37%. Este dato favorece entonces a los fármacos sólo en un 17%. Los datos que encuentran también apoyan el concepto de que la diferencia entre el tratamiento activo y el placebo ha ido declinando con los años, lo cual complica la posibilidad de mostrar eficacia. Esta evidencia ha dado lugar a una tendencia en ensayos clínico más recientes a incluir muestras muy grandes provenientes de múltiples centros de investigación, con el objetivo de mantener un adecuado poder estadístico. El problema es que el incluir a sujetos provenientes de diferentes lugares geográficos limita la confiabilidad de los resultados que se obtienen. Por otra parte, los resultados muestran que en función a las diferencias con el placebo no se pueden agrupar a los diferentes antidepresivos de acuerdo al grado de eficacia. Como factores que pueden explicar las diferencias los autores argumentan el que con el tiempo y con la necesidad de contar con muestras grandes, los ensayos clínicos han tendido a incluir a sujetos con condiciones moderadas de depresión (que son los que aceptan con mayor facilidad participar en estudios que incluyen placebo) e inclusive con antecedentes de provenir de tratamientos con eficacia parcial. También consideran que el nivel de entrenamiento de los clínicos participantes ha declinado con el tiempo. Inclusive sus datos encuentran que con el tiempo la duración de los ensayos clínicos se ha incrementado, aumentando el número de evaluaciones



lo que implica un mayor riesgo de variación de las mediciones. Concluyen considerando que lo aconsejable en estudios futuros es utilizar cantidades limitadas de sujetos y de sitios participantes, con una mejoría del control de calidad y posiblemente el desarrollo de nuevos diseños metodológicos.

Esta última consideración parece ser que ha generado inquietud entre quienes se dedican a diseñar ensayos clínicos con antidepressivos, y esto aparece en un comentario publicado en la revista *Nature Medicine*. Hasta ahora, como se desprende de los resultados del meta-análisis reseñado, los esfuerzos por superar el efecto placebo han llevado a incluir muestras más grandes de pacientes con el objeto

de obtener suficiente poder que demuestre que un medicamento es efectivo; otra manera ha sido el agregar al diseño una etapa previa con placebo con la finalidad de eliminar a quienes responden y continuar con los no respondedores en las siguientes fases. Sin embargo, el problema es que los estudios con muestras grandes son costosas y adicionalmente ya se ha comprobado que el incluir fases previas con placebo, además de que extienden el tiempo del estudio, no resuelven el problema. Varios grupos de investigación han propuesto recientemente diseñar nuevas metodologías de ensayos clínicos que podrían ayudar a superar la limitación del efecto del placebo. Uno de estos es el denominado "Diseño Comparativo Paralelo Secuencial" (DCPS), el cual

empieza a usarse en algunos ensayos clínicos en fase III. Este diseño tiene dos etapas aleatorizadas: en la primera, los sujetos participantes se asignan al azar a recibir bien sea el fármaco en estudio o bien placebo. La diferencia entre el DCPS y un ensayo clínico aleatorizado de dos brazos, es que en el primero más de la mitad de los sujetos se asignan al placebo. Al final de esta primera fase, los sujetos del brazo placebo son evaluados y quienes no respondieron son reasignados a una segunda fase del estudio en la que la mitad recibe el fármaco y la otra mitad placebo. La ventaja con este diseño es que permite mantener un buen nivel de potencia reduciendo al mismo tiempo entre un 20% y un 50% el número de sujetos necesarios, o bien puede incrementar entre un 10% y 25% el poder del estudio si se combinan ambos procedimientos. Este tipo de diseño es particularmente útil para estudios que utilizan evaluaciones subjetivas de respuesta tal como sucede con los analgésicos o con los antidepresivos.

Por ejemplo, un reciente estudio con este diseño que valoró la eficacia de agregar el antipsicótico atípico aripiprazol a un tratamiento con antidepresivos para potencializar su efecto, pudo reducir la respuesta placebo de la fase uno a la dos del 17% al 8%. Esto permitió que el valor P (que mide la significancia estadística de los estudios comparativos) en este trabajo bajara a 0.17, lo cual difiere en forma importante de un 0.94 que se hubiera obtenido manteniendo un diseño convencional. Otra opción, también de reciente aparición, es el denominado “Diseño Enriquecido de Dos

Vías” (DED), el cual es similar al DCPS en cuanto a que realeatoriza a los no respondedores al placebo después de una fase inicial, pero la diferencia es que vuelve a aleatorizar en una siguiente etapa a los respondedores al medicamento activo.

Al parecer, el diseño DCPS empieza a utilizarse en algunos estudios con nuevos fármacos antidepresivos, considerándolo como una nueva opción aceptada por los organismos regulatorios en materia de salud en varios países. La gran ventaja con este diseño es que se puede aumentar la potencia de la maniobra terapéutica con tamaños de muestras relativamente menores. Las modificaciones a los diseños tradicionales son para muchos investigadores una necesidad imperiosa. No se pueden seguir utilizando procedimientos que tienen más de 50 años de estar en uso, con las limitaciones que representan. Básicamente se requiere superar el elevado efecto del placebo que ha limitado el desarrollo de medicamentos potencialmente útiles para muchos padecimientos. En la medida en que aparezcan resultados con estas nuevas metodologías se podrá corroborar si éstas están realmente ayudando a superar un problema de muchos años de existencia.

Bibliografía

- UNDURRAGA J, BALDESSARINI RJ: Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacol*, 37:851-864, 2012.
- HEGER M: Trials designs advance to overcome bitter pill of placebo effect. *Nature Medicine*, 19:1353, 2013.