



Revisión

El papel del placebo en ensayos clínicos en esquizofrenia

Eduardo Jiménez Sola^{a,*} y Miquel Bernardo Arroyo^{a,b,c,d}^a Unidad de Esquizofrenia Clínica, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), G04, España^c Institut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España^d Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2013

Aceptado el 30 de septiembre de 2013

Palabras clave:

Esquizofrenia

Ensayos clínicos aleatorizados

Respuesta placebo

Efecto placebo

RESUMEN

En los últimos años se viene observando una tendencia caracterizada por un aumento de las tasas de respuesta a placebo y una disminución de la detección de efectividad de nuevos tratamientos en los ensayos clínicos con antipsicóticos en esquizofrenia, de forma similar a la observada también en pacientes con trastorno depresivo mayor. Puesto que el uso del placebo en investigación sigue siendo la única fórmula válida para demostrar la eficacia de nuevos tratamientos, respetando los aspectos éticos del uso del placebo, es necesario profundizar en qué mecanismos influyen en esta tendencia actual. El objetivo de esta revisión es tratar de conocer por qué se está produciendo esta tendencia y en qué se puede mejorar para contrarrestarla. Para esta propuesta, se revisan aspectos relevantes en cuanto al diseño y desarrollo de ensayos clínicos en esquizofrenia y se plantean los nuevos modelos de diseño que contribuyen a definir de forma válida las tasas de respuesta a placebo y que se están poniendo en práctica en los últimos años en los ensayos clínicos dirigidos a demostrar la eficacia de nuevos tratamientos en pacientes con esquizofrenia.

© 2013 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

The role of the placebo in clinical trials on schizophrenia

ABSTRACT

In recent years, there appears to be a trend towards an increasing placebo response rate and decreasing signal detection of new treatments in clinical trials of antipsychotics in schizophrenia. This has been also observed in patients with major depressive disorder. Since the use of placebo in research remains the only valid formula to demonstrate the effectiveness of new treatments, despite the ethical aspects of the use of placebo, it is necessary to investigate what mechanisms influence this trend. The aim of this review is to find out why this trend is occurring and what can be done to counter it. For this purpose, we review relevant aspects in the design and development of clinical trials in schizophrenia. We will also propose new design models that may help to define the validity of the response rates of placebos, which are being implemented in recent years in clinical trials to demonstrate the efficacy of new treatments in patients with schizophrenia.

© 2013 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Keywords:

Schizophrenia

Randomized clinical trials

Placebo response

Placebo effect

Introducción

El uso del placebo como control en los ensayos clínicos en investigación en esquizofrenia ha sido, y sigue siendo, la técnica *gold standard* para demostrar la eficacia de nuevos tratamientos. Es, por tanto, la única manera de demostrar que un nuevo principio

activo es eficaz en estudios de superioridad, eliminando otras causas que no sean el propio efecto del nuevo tratamiento¹. Pese a los esfuerzos realizados en investigación en esquizofrenia, siguen sin estar contestadas muchas de las preguntas esenciales en el conocimiento de la enfermedad, como hace referencia el artículo de Kane y Leucht². Las dificultades que surgen para demostrar la superioridad a placebo de nuevas moléculas con dianas terapéuticas, que hipotéticamente ofrecen mejoras frente a otros tratamientos, parecen estar asociadas a un conocimiento incompleto de todos los factores que influyen en el efecto placebo, intrínseco en cualquier sustancia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edumed81@gmail.com (E. Jiménez Sola).

empleada en un ensayo clínico³. El uso de placebo en investigación implica la aceptación de la hipótesis del «modelo aditivo», que presupone que los efectos no debidos al tratamiento activo afectan por igual a la rama de placebo como a la de tratamiento, incluyendo la propia respuesta placebo. Y este hecho, que no ha sido realmente estudiado a fondo, es importante abordarlo, pues si existen otros factores que influyen en la respuesta al placebo que no permiten asumir el modelo aditivo, muchos ensayos clínicos pueden ofrecer resultados sobreestimados o infraestimados. Los metaanálisis sobre ensayos en depresión ya identifican factores que influyen en la respuesta a placebo sin cumplir la hipótesis del modelo aditivo³.

Es importante establecer con precisión una serie de conceptos que, pese a que en muchas ocasiones se emplean indistintamente, tienen ciertos matices diferenciales y que están en relación con la validez del «modelo aditivo». Se entiende como «detección de señal» a la capacidad de diferenciar entre un tratamiento efectivo y el placebo, es decir, encontrar el efecto de un tratamiento cuando este existe. El concepto «efecto del estudio» se refiere a la tendencia del estado del paciente a ser modificado por el simple hecho de participar en un ensayo clínico y no necesariamente por el tratamiento administrado. Este efecto influye a todos los pacientes que intervienen en el estudio. Como «efecto placebo» se entiende el efecto terapéutico inespecífico, psicológico o psicofisiológico, atribuido, al menos en parte, a la expectativa de mejorar con la administración de un tratamiento. Por tanto, el efecto placebo se asocia a la toma de conciencia y a la aceptación de que se está recibiendo un tratamiento potencialmente efectivo. Técnicamente, es la respuesta observada en la rama del placebo de un ensayo clínico, si bien influye a todos los pacientes que reciben medicación del estudio (tanto si reciben medicación activa o placebo). Finalmente, el término «respuesta placebo» hace referencia al cambio que ocurre después de la administración de un placebo y se debe al efecto del estudio más el efecto placebo⁴.

Hay por tanto que distinguir entre el «efecto placebo real» y el «efecto placebo anómalo», que incluye además los posibles factores de confusión que se añaden al propio efecto placebo real, como son la propia progresión natural de la enfermedad (curso natural, fluctuación de síntomas), respuestas debidas a estresantes o a elementos terapéuticos no relacionados con el tratamiento en sí y las influencias en la respuesta relacionadas con el diseño y la conducción del estudio. En esta línea, los abordajes que emplean datos retrospectivos de ensayos clínicos pueden ayudar a conocer mejor estos aspectos, optimizar la detección de señal y reducir la respuesta a placebo en la investigación con nuevos tratamientos antipsicóticos⁵.

Los mecanismos por los cuales se produce el efecto placebo implican varios componentes psicofisiológicos y han sido ampliamente estudiados. Desde un enfoque más psicológico, se ha explicado este efecto a partir del condicionamiento clásico o desde la teoría de la expectativa de mejorar por el hecho de participar en el ensayo clínico de una nueva molécula. Los enfoques más neurobiológicos se centran más en los cambios neuroquímicos asociados al efecto placebo, basados sobre todo en estudios realizados con pacientes con enfermedad de Parkinson, entre los que se incluyen el sistema opiáceo endógeno u hormonas como la CCK. Estos últimos estudios refuerzan la idea de que el efecto placebo tiene una base fisiológica y que actúa, al menos parcialmente, por los mismos mecanismos por los que funciona el tratamiento activo⁶.

Un aspecto relevante en el uso de placebo en investigación clínica son las limitaciones éticas inherentes al empleo de sustancias que no tienen ningún efecto terapéutico. En este sentido, la Declaración de Helsinki de la WMA⁷ acepta el uso de placebo cuando no existe tratamiento activo para el trastorno o para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención y los pacientes que reciben placebo o no tratamiento no corren un riesgo mayor o un

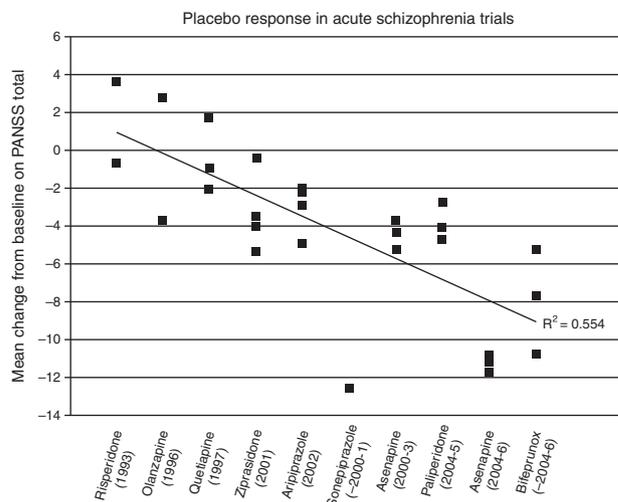


Figura 1. Incremento en la magnitud de la respuesta a placebo en ensayos clínicos en esquizofrenia desde 1993. Cambio medio de puntuación de la PANSS en sujetos que reciben placebo en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo realizados entre 1993 y 2006¹⁵.

daño irreversible. Por ello, los beneficios del uso del placebo deben anular cualquier duda ética en los ensayos controlados.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) es clara al determinar la necesidad actual de controles con placebo en los ensayos clínicos en esquizofrenia^{8,9}. El uso del placebo es necesario para definir de forma «absoluta» los efectos terapéuticos y los efectos adversos de un nuevo producto, así como la validez interna en los ensayos de no inferioridad. La sensibilidad del estudio no puede ser garantizada incluso en ensayos bien diseñados y dirigidos si no se incluye la rama placebo. En el caso particular de la esquizofrenia, los cambios conceptuales, los criterios diagnósticos y de eficacia de los tratamientos han ido evolucionando, lo que implica que muchos de los datos relativos a la eficacia de antiguos tratamientos podrían no tener validez actualmente. Un estudio¹⁰ que compara las tasas de respondedores (descenso en la PANSS) entre estudios controlados con placebo y estudios controlados sin placebo apoya la necesidad de estos tipos de ensayos para demostrar la eficacia de nuevos tratamientos en esquizofrenia dada la variabilidad de respuesta a placebo entre unos estudios y otros. Esto supone que si las tasas de respondedores cuando no existe placebo como control (y se desconoce a priori la eficacia del fármaco nuevo) no son significativamente diferentes respecto a los estudios en que sí existe placebo control, será siempre imprescindible comparar un fármaco nuevo con alguna sustancia que conozcamos de antemano que no produce ningún efecto terapéutico. En la misma línea, la heterogeneidad en la respuesta al placebo y al tratamiento entre los diferentes trastornos psiquiátricos (la magnitud de estas respuestas no es igual en todos ellos) sugiere también la necesidad de no abandonar el uso del placebo en los ensayos clínicos de psicofármacos¹¹.

Finalmente, hay que destacar que la evolución de la respuesta a placebo en ensayos clínicos de esquizofrenia (fig. 1) demuestra el aumento de la respuesta a placebo y la disminución de detección de señal de nuevos tratamientos antipsicóticos^{1,6,10,12}. Esta tendencia parece que va en aumento, al igual que se ha venido observando con los antidepresivos previamente. La consecuencia de esta tendencia es que puede no demostrarse la eficacia de nuevos tratamientos que podrían ser útiles para pacientes con patologías más resistentes, a lo que hay que añadir las pérdidas económicas para las compañías farmacéuticas que estudian nuevas dianas terapéuticas.

Un reciente metaanálisis de Agid et al.¹³ hace referencia a esta tendencia de los últimos años, destacando que una mayor respuesta a placebo se asocia con pacientes más jóvenes, con menor

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188600>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188600>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)