



Revista de la Asociación Española de

Neuropsiquiatría

ISSN: 0211-5735

aen@aen.es

Asociación Española de Neuropsiquiatría
España

Mata Ruiz, Iván de la; Ortiz Lobo, Alberto

Sesgos y dificultades en la investigación de los nuevos antipsicóticos

Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría, vol. XXI, núm. 79, septiembre, 2001, pp. 57-

74

Asociación Española de Neuropsiquiatría

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265019672005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Introducción

Como señalan Healey (1) o Shor-ther (2), quizás por el poco tiempo transcurrido y la dificultad de acceder a las fuentes, la historia de la psicofarmacología moderna desede la introducción de la clorpromacina en los años 50, se relata exclusivamente como la historia de unos héroicos investigadores que con una mezcla de creatividad, intuición, tesón y 70% de la financiación total de la inversión (en un esfuerzo país contribuye en más del 70% de la financiación total de la inversión).

Introducción

„Vosotros, los que gobernáis este mundo podreis y sus poderosos asuntos con las maquinas de la eloquencia; los que lo calentáis y enfriáis, ablandáis y modificalís para luego volverlo a endurecer según vuestros propósitos [...] y también vosotros, los que gobernáis y una caperuza rosa en la cabecera, mediada, mediada, os lo ruego.“ Tristam Shandy, de Laurence Sterne.

Sesgos y dificultades en la investigación de los nuevos antipsicóticos

Lván de la Mata Ruiz*, Alberto Ortiz Lobo*

tigación biomédica (3) no deja de ser controvertido, ya que no hay que olvidar que el interés principal de toda industria es el beneficio económico y secundariamente los intereses sociales y sanitarios. Mientras que desde la industria farmacéutica³ se señala que sin su contribución no se hubiera logrado el desarrollo de nuevos tratamientos por lo costoso de los procesos, desde posiciones más críticas se cuestiona que determinen interesadamente las líneas de investigación en ciencias básicas (y no básicas), la categorización de enfermedades y la propia nosología e incluso los modelos de enfermedad y los sociosanitarios (1), (4). Pero la investigación no sólo está condicionada por factores económicos, sino también por factores éticos (proteger los derechos de los pacientes en los ensayos clínicos...), políticos (asignación pública en I+D, normas que regulen la introducción de nuevos fármacos, sistema sanitario...) y culturales (papel asignado por la sociedad a la medicina y la tecnología biomédica...), a su vez todos interrelacionados. Merece la pena tener en cuenta este marco para entender las claves actuales tanto de la investigación en psicofarmacología (y en general en salud mental) como del debate científico. Negar la influencia de este conflicto de intereses en el contenido, metodología, interpretación y publicación de los ensayos clínicos sirve para alimentar el mito de que cada vez contamos con más y mejores evidencias científicas sacadas de estudios imparciales de gran calidad metodológica con las que tomar las decisiones clínicas y de política sanitaria (5).

Desde los primitivos ensayos clínicos de Delay con clorpromacina hasta

los modernos estudios multicéntricos controlados y aleatorizados ha habido una creciente sofisticación en los métodos y tecnologías de las investigaciones psicofarmacológicas debidos a las exigencias de la comunidad científica. Sin embargo para algunos autores como Healey (1) esta sofisticación sólo ha generado mayor confusión y la impresión de que sólo ha servido para que los investigadores puedan concluir lo que quieran. Paradójicamente en un análisis que Thornley y Adams (6) realizan sobre la calidad de 2000 ensayos clínicos controlados sobre la esquizofrenia en los últimos 50 años encuentran que esta es muy baja y que no mejoraba en el transcurso de los años. Además se añade otro factor de confusión: el problema del contenido, análisis, acceso y divulgación de la información. La actual profusión de ensayos clínicos genera una cantidad ingente de información, en ocasiones redundante y contradictoria que es imposible de metabolizar, mientras que otros ensayos no se hacen públicos por determinados problemas o intereses (lo que se ha denominado sesgo de publicación (7). La capacidad de analizar esta información o de acceder a ella ha generado toda una tecnología (revisiones sistemáticas, metaanálisis, bases de datos como la Cochrane...) con el objetivo de crear un cuerpo de evidencia sobre el que basar las decisiones clínicas y que no está exenta de controversia (8) (9).

Un buen ejemplo de la problemática actual de la investigación psicofarmacológica lo encontramos en el caso los nuevos antipsicóticos (NAP). Los NAP han pretendido buscar la eficacia de la clozapina sin el riesgo de agranulocitosis

¹ *serendipity* en inglés significa "facultad de encontrar algo valioso por casualidad".

Diseño de los estudios

En el caso de los ensayos clínicos

de las personas con esquizofrenia y en los

de la realidad de su impacto en el tratamiento

de enfermería conociéndonos adecuado de cuál es

que permiten estimar muy bien de acuerdo a

costes sanitarios.

Diseño de los estudios En el caso de los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos, el diseño del estudio puede dirigirse más al análisis de la eficacia del fármaco (su efecto terapéutico en condiciones teóricas o ideales) que a la efectividad (efecto terapéutico real en condiciones naturales o en el ambiente real). La efectividad siempre es mayor que la eficacia si uno examina los resultados de un experimento que se realizó en condiciones controladas (15). Estos términos no son muy habituales (15).

De cara a confirmar la eficacia del fármaco que se está estudiando y la implicación de los datos de la investigación en la población general, la selección de la muestra es crucial. Una muestra de la población general, la investigación debe la muestra es crucial. Unos criterios de inclusión y exclusión estrictos nos permitirán concer mejor el efecto terapéutico deseado o ideal del fármaco (eficacia). En el caso de la esquizofrenia, se excluyen sujetos con comorbilidad o consumo de tóxicos, lo que desafía a gran parte de los pacientes, lo que para la probabilidad de medicamentos que autorizan su uso autorizan su uso.

I. Selección de la muestra. Criterios de

representativa de sujetos, por lo que los estudios de fase III son de eficacia y no de efectividad y sus resultados tienden a ser más positivos que en la situación real. Si el diseño fuera para determinar la efectividad del fármaco, sólo se excluirían a los pacientes por motivos éticos o empíricos y la muestra sería más heterogénea: esto exigiría tamaños muestrales más grandes, pero los resultados serían más generalizables. Si luego se quisiera analizar por subgrupos de determinadas características, la efectividad global sería menor, pero quizás se detectaran subgrupos de pacientes para los que el fármaco fuera mejor que la media y esa información acabaría siendo valiosa.

2. Tamaño de la muestra.

Una población de ensayo demasiado pequeña expone al investigador y a los pacientes a dos posibles riesgos: a) pueden ver una ventaja donde de hecho no la hay (error tipo I o α) cuando en realidad es simplemente una cuestión de azar, más aún si se escoge un nivel de significación p bajo; b) pueden no apreciar una ventaja cuando de hecho sí la hay (error tipo II o β) porque el ensayo no tiene la potencia estadística suficiente. A menudo se utilizan intencionadamente grupos pequeños con el objeto de no detectar una diferencia. Ello permite llegar a la conclusión inadecuada de que el nuevo fármaco "no es distinto" en eficacia que el fármaco ya existente previamente. Estos son los estudios "me too" (yo también) que han abundado mucho en el campo de los antidepresivos cuando todos han intentado demostrar que son igual de eficaces que la imipramina (16). En el caso de los nuevos antipsicóticos se ve esto con fármacos

como la zotepina (17) o quetiapina (18) cuando quieren igualar su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos al haloperidol utilizando para ello ensayos de pequeño tamaño ($n=90$ -306 participantes) o en el caso de la risperidona, olanzapina o remoxipride cuando se quieren igualar a la clozapina (19) con estudios con muestras que oscilan entre 54 y 180 pacientes.

Pero una muestra muy grande también puede inducir a error en la interpretación de los resultados. El problema de estas es que pueden detectar como estadísticamente significativos efectos que pueden no tener relevancia en la práctica clínica, ya que al no ser idénticas las poblaciones y ser la potencia estadística muy elevada, una pequeña diferencia en el instrumento de medida que aparece como significativa no significa nada a efectos prácticos. Esta es la estrategia que se ha utilizado para demostrar diferencias en la eficacia sobre los síntomas negativos de la olanzapina (con un megaensayo de 1996 participantes (20) y risperidona (con otro gran multicéntrico de 1362 (21), cuando la repercusión clínica de estos hallazgos en el funcionamiento diario de los pacientes no está muy clara.

3. Aleatorización y enmascaramiento

El proceso de aleatorización es importante para eliminar el sesgo de selección en los ensayos clínicos. Si la selección se realiza mediante ordenadores o tirando una moneda al aire, se evita cualquier preferencia consciente o inconsciente del investigador. En un estudio al respecto, se demostró que las *odds ratios* se habían sobreestimado en el 41% en los ensayos en los que no había

SEF siempre es mayor en el grupo control como es de esperar y, por otro lado, la En estas condiciones, la incidencia de variabiles de risperidona con dosis fijas de calida metodología se emplean dosis de risperidona con haloperidol de mayor (25). En dos de los estudios comparativos por la Asociación Americana de Psiquiatría equivalente recomendados por ejemplo por encima los 6-12 mg de haloperidol o valiente altas de haloperidol (es decir antipsicótico con dosis fijas y relativamente comparen los niveles antipsicóticos que comparten los niveles antipsicóticos con otro antipsicótico que no sea el haloperidol. Muchas veces además se comparen los niveles antipsicóticos que es llamativo que apenes hay estudios es imicio perjudicia al paciente. Si embargo, eficaces para este trastorno y el tratar su control porude se conoce tratamientos control eficacia emplear placebo en el grupo paciente ético esquizofrenia no farmacológico de la esquizofrenia no

5. Tratamientos del grupo control.

En los estudios de tratamiento (incluida la política sanitaria) es una generalizar los resultados a otros contextos en el mundo vive allí. Gómo se puden el 2% de la población con esquizofrenia Thorley y Adams (6) cuando solamente en los E.E.UU (el 54 % en la revisión de clínicos sobre la mayoría de los ensayos sociocultural, también hay que tener en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos sobre la mayoría de los ensayos cuadros de vista más

cuando es esta en tratamiento ambulatorio precisa unas dosis antipsicóticas mucho mayores.

cuadro clínico diferente al que presenta el paciente que es la migrasado presenta un basante menos sofisticado. Por otro lado, por un médico en un centro ambulatorio su vida fuera del hospital es parte de afrontamiento, pasa la mayor parte de la realidad del paciente esquirofénico que, eficacia pero poco tiene que ver con las ideas son adecuadas para estudios de interestructura. Estas condiciones tan renombré, con otras dotaciones en recursos en unidades de agudos de hospitales de tratamientos antipsicóticos se llevan a cabo clínicos que se realizan sobre los ensayos 4. Dónde y cómo se da el tratamiento.

La mayor parte de los ensayos del tipo extrapiramidal desvela el "ciego", de tipo extrapiramidal desvela el "ciego", la aparición de efectos secundarios mg), la elevación de efectos secundarios dosis fijas y elevadas (por encima de 12 usa el haloperidol en el grupo control a clínicos que se cuando en los ensayos ha señalado que cuando en un 17%. Se sobreestiman el efecto en un particular. Los estudios sin enmascaramiento efecto de un tratamiento en particular, una sobreestimación sistemática del paciente, no es posible que se produzca es el tratamiento que están recibiendo los sesgo del observador. Si nadie conoce cuál es el resultado o "ciego" se debe a que evita el ramiento o "ciego" se debe a que evita el La importancia del enmascaramiento

aleatorizados.

de cada (21) (24) establecen adecuadamente diseados metodológicamente, sólo uno de olanzapina (23), que son los mejores de los Cochane sobre la risperidona (22) y de los 14 estudios incluidos en la revisión metódica no estable caramente descrito. De los 14 estudios incluidos en la revisión

sintomatología negativa secundaria a la medicación antipsicótica (y difícilmente distinguible de los síntomas negativos primarios que son permanentes y resultado de un déficit intrínseco de la enfermedad) también.

En un polémico artículo de Geddes et al. (27) se realiza una revisión sistemática de los ensayos clínicos con los antipsicóticos atípicos y se encuentra que la heterogeneidad de los resultados de los estudios se explica por un efecto de dosis de la medicación control (haloperidol en la mayoría). Cuando se comparaban con dosis adecuadas de haloperidol (menos de 12 mg) o equivalente no se encontraban beneficios en los antipsicóticos atípicos con relación a su eficacia o tolerancia global, por lo que consideraban que no tenían por qué utilizarse como de primera elección, sino en aquellos pacientes que presentaran SEP intolerables.

6. Duración del estudio

Con la perspectiva temporal que da una enfermedad de larga duración como la esquizofrenia, una de las mayores críticas que se hacen a los ensayos clínicos es la duración de los mismos. Predominan los estudios a corto plazo de menos de 6 semanas (el 50% duraban menos de 6 semanas frente a un 19% de más de 6 meses en la revisión de Thornley (6)). La duración total de la mayor parte de los ensayos clínicos con los nuevos antipsicóticos oscila entre las 4-12 semanas. En este corto periodo de tiempo se pueden sacar algunas conclusiones sobre eficacia y tolerabilidad del fármaco a corto plazo en situaciones de descompensación clínica y en régimen

de ingreso, pero en ningún caso se puede analizar el funcionamiento global del paciente, su grado de adaptación social y familiar, adherencia al tratamiento y tampoco parámetros de eficacia, tolerabilidad y respuesta clínica a medio y largo plazo. De los estudios seleccionados por la Cochrane para sus revisiones, sólo una minoría eran diseños a largo plazo (más de seis meses): dos de risperidona (22), uno de olanzapina (23), dos de ziprasidona (28) y ninguno de quetiapina (18) ni de zotepina (17). Es de esperar que se realicen ensayos clínicos más largos.

7. Medidas evolutivas. El uso de escalas

La historia de la evaluación de la esquizofrenia resume en gran medida la propia historia de la nosología psiquiátrica. La utilización de escalas en los ECC es todavía un foco de investigación importante y aunque se han perfeccionado los instrumentos, las dificultades en la cuantificación de una noción tan abstracta como la esquizofrenia continua siendo un objeto de debate. En las últimas décadas ha habido un desarrollo de diferentes aproximaciones a la conceptualización de la esquizofrenia, en cierto sentido competitivas, con el desarrollo de modelos categoriales y dimensionales (esquizofrenia tipo I y II de Crow, síntomas positivos y negativos de Andreasen o el modelo tridimensional de Liddle) (29). La falta de un patrón oro o de variables claves en las que basar el desarrollo de un constructo operacional hace que los instrumentos de evaluación diseñados acaben utilizándose para estudiar la validez del propio modelo que determinó su diseño. Estos problemas reflejan uno mayor: aún no se ha establecido

Cuando se comienzan los ensayos clínicos controlados aleatorizados con un nuevo fármaco y si no se inclinan de forma prematura, hay suficientes estudios

Analisis de los resultados

En el caso de los síntomas negativos el problema es aún más complejo por la menor validez de este concepto y por las diferencias entre los síntomas escasas para diferenciar entre los síntomas negativos primarios y los secundarios a la medicación antipsicótica o a los síntomas depresivos (32).

uncionamiento diario y como se pude generalizar una mesoria mayor de un 20 % en la escala BPRS de un paciente ngresado en un hospital americano? Dijo problema affidado es la valoracion de la gravedad, sin embargo no son escalas que han sido desarrolladas, sin embargo no son escalas que tienen una medida de intervalo (es decir una puntuacion de 60 no quiere decir exactamente que el paciente este el doble de peor que uno que haya puntuado 30), pues depende muchas veces los factores en los que mas puntado y en su traduccion clinica. Muchos de los resultados se expresan como una mesoria en la puntuacion media de las escalas, siendo muy diferente por ejemplo, que un paciente disminuya 20 puntos desde una puntuacion maxima de 80 que si su nivel basa al era 60.

Las escalas más utilizadas en los ECCR son la para medir los síntomas de BPRS (Overall y Gorham 1962) (30) que fue diseñada con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento psicofarmacológico y la PANSS (Kay y Oplerall 1978) (31) que se elaboró a partir de la escala de síntomas negativos y otros síntomas no relacionados con estados de tiempo considerables pasadas, matices o dimensiones. Son escalas que lleva una diferencia de diseño entre las escalas clínicas y las escalas de investigación. La diferencia es que las escalas clínicas tienen una escala de 40% de acuerdo a la reducción de los síntomas y las escalas de investigación tienen una escala de 20% de acuerdo a la reducción de los síntomas. La diferencia mayor que se hace entre las escalas es que las escalas de investigación tienen una escala de 40% de acuerdo a la reducción de los síntomas y las escalas clínicas tienen una escala de 20% de acuerdo a la reducción de los síntomas.

previos que ya rechazan la hipótesis nula de que no hay diferencias entre el grupo control y el grupo tratamiento. El objetivo de ese ensayo es por tanto, intentar estimar con precisión la magnitud del efecto del tratamiento, establecer si este efecto es suficientemente grande para apoyar reivindicaciones de significación clínica o política. Para tal reivindicación, la diferencia estadística es necesaria pero no es suficiente. Por este motivo, aquellos ensayos que cuenten sus resultados sólo en términos de tests estadísticos o valores de *p* (probabilidad de error) deben ser rechazados (15). Como muchos de los resultados estadísticamente significativos son de escasa importancia clínica o práctica y son habituales en estudios potentes con tamaños muestrales grandes, la principal finalidad de un ensayo clínico debería ser calcular la envergadura del efecto terapéutico con sus intervalos de confianza. Los resultados para variables binarias deben expresarse utilizando el riesgo relativo, la reducción del riesgo relativo y la reducción del riesgo absoluto y deben darse los intervalos de confianza para determinar cuán precisos son los resultados. También debe calcularse el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un episodio. Los resultados para variables continuas deben expresarse mediante diferencia de medias y sus intervalos de confianza.

2. Análisis de la eficacia y efectividad

Como hemos señalado la valoración de la eficacia de los NAP (no digamos de la efectividad) en los ensayos clínicos está limitada, entre otras cosas, por los instrumentos de medida de los que disponemos. Con estos instrumentos

de medida de eficacia, los metaanálisis de los ensayos clínicos de los NAP han demostrado que tienen una eficacia comparable con los antipsicóticos convencionales y en algunos de ellos (olanzapina y risperidona) incluso superior, sobre todo en los estudios a corto plazo. Sin embargo en estos casos, cuando se controlan algunas de las variables las diferencias disminuyen (como en el caso de los abandonos que se comentará más adelante) o desaparecen (como en el caso del efecto de la dosis del grupo control en la revisión sistemática de Geddes et al, (27), que no encuentran diferencias en la eficacia en dosis de haloperidol inferiores a 12 mg).

La supuesta eficacia de los NAP en los síntomas negativos es aún más controvertida. En general, la eficacia de los NAP en los síntomas negativos se ha valorado en estudios en que los pacientes fueron seleccionados para ver su respuesta en los síntomas positivos. En estos pacientes los síntomas negativos parecen responder mejor a los antipsicóticos que los pacientes con estados deficitarios primarios (33). Este tipo de resultados se han presentado para la olanzapina, risperidona, clozapina y zotepina. Como hemos señalado, hay una gran dificultad en diferenciar la sintomatología negativa propiamente dicha de los síntomas negativos secundarios que se asocian a los síntomas positivos, al tratamiento farmacológico y a los síntomas depresivos, y muy pocos estudios se han diseñado para estudiar la mejoría en pacientes con sintomatología principalmente deficitaria. Cualquier conclusión sobre la eficacia de un fármaco

DEBATE

en esta dimensión debe interpretarse con mucha cautela por los anteriores motivos y porque la dificultad de traducir clínicamente estos hallazgos es aún mayor.

que los NAP tienen un elevado costo. Por último no hay que olvidar complementarios de los de eficacia (34).

En cuanto a la esquistosomiasis resistente, hasta ahora el único antipsiquiátrico que ha demostrado mayor eficacia sobre los antipsicóticos convencionales ha sido la clozapina. La eficacia de los NAP en la clozapina resistente es más alta por demostar. Existen pocas estudios que evalúen esta hipótesis y debido a la heterogeneidad de los criterios para considerar un paciente como resistente en las revisiones sistemáticas no se puede establecer conclusiones sólidas. Asimismo son necesarios más estudios que comparén los tratamientos más efectivos.

que los NAP tienen un elevado coste. No existen estudios farmacoeconómicos adecuados que corroboren la hipótesis de una posible ventaja de los NAP en el coste-efectividad sobre los fármacos clásicos, pese a la insistencia en el marketing de las compañías farmacéuticas en la disminución de los costes totales, tanto indirectos como directos. Hasta la fecha la mayoría de las evaluaciones económicas se han basado en estudios retrospectivos de la utilización generalizables, en estudios prospectivos con pocas unidades y poco tiempo de duración, en estudios pedagógicos de recursos médicos obtenidos en muestras relativamente pequeñas y con generalizabilidad limitada, en estudios de la utilización de la farmacia en la atención primaria y en estudios de la farmacia en la farmacia hospitalaria.

supone que aquellos que abandonan el grupo de tratamiento o el de control tienen una evolución desfavorable y cuentan así en los resultados finales. Sin embargo el método que se emplea habitualmente en los estudios es la última medida arrastrada, es decir, el último valor que presentó el paciente en cada variable, repetido en las siguientes mediciones hasta el final del estudio. Sin embargo, este método es benéfico con los pacientes que abandonan cuando el tratamiento es ineficaz porque es de esperar que sigan empeorando.

4. Análisis de los efectos secundarios

Este es un tema crucial, ya que la más importante justificación para la introducción de los NAP en el mercado ha sido su mejor perfil de efectos secundarios extrapiramidales y su supuesta mejor tolerabilidad. En general se puede decir que los protocolos de recogida de datos de los efectos secundarios son bastante rigurosos y bien diseñados. La crítica viene de la forma en que son analizados y publicados, ya que muchas veces no están estandarizados los procedimientos de publicación lo que hace difícil la comparación de los estudios y los metaanálisis. Por ejemplo muchas veces sólo se comunican aquellos en los que se han encontrado diferencias estadísticas significativas, lo que puede falsear la realidad por la posible existencia de errores tipo I y tipo II. En otras ocasiones sólo se publican aquellos efectos secundarios que aparecen en más de un 10% de la muestra, con lo que no se informa de efectos secundarios raros pero no menos importantes (agranulocitosis). Los tamaños muestrales pequeños y la duración corta de algunos ensayos

(quetiapina) no valoran la aparición de efectos secundarios poco comunes o de aparición tardía como la discinesia tardía. Un caso especialmente llamativo es la forma en como se han presentado los datos referentes a la ganancia de peso, sobre todo con la olanzapina: incompleta, confusa y minimizando su importancia e impacto en los pacientes (35) (36).

Interpretación de los resultados

Teniendo en cuenta todas las dificultades metodológicas y sesgos que hemos ido señalando las interpretaciones que aparecen en los artículos de los ensayos clínicos, revisiones no sistematizadas u opiniones de expertos deben ser examinadas con mucha cautela. Hay que tener cuidado con el poder de las palabras y las máquinas de la elocuencia. Se debe tener en cuenta si se pueden aplicar los resultados en tu medio, si se han considerado todos los resultados clínicamente importantes y si los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes, porque todo esto se enmascara muchas veces en las discusiones y en los resúmenes de los artículos. A menudo, la base para interpretar una supuesta ventaja son los datos intermedios, debido al problema de los abandonos, en lugar de resultados finales que son los que tienen verdadera importancia clínica. Incluso cuando no se detectan diferencias significativas, es frecuente ver cómo los autores interpretan sus resultados como un rotundo éxito basándose en datos parciales. A menudo se minimizan los resultados negativos (por ejemplo los efectos extrapiramidales de la risperidona o la ganancia de peso con la olanzapina) y se exageran diferencias

Otra de las conclusiones no demostadas es en relación con la disminución tardía. La hipótesis de la que se parte es que la menor incidencia de SEP implica un menor riesgo a largo plazo de discinesia tardía (39) (40). Estos datos todavía son preliminares y poco conciliadores y la incidencia de la discinesia tardía de los NAP todavía está por conocerse (27) (35).

El sesgo en la publicación A la hora de diseñar ensayos clínicos para valorar interacciones entre la esquizofrenia y demás trastornos psiquiátricos hay que tener en cuenta que

para justificar el uso de los nuevos y fundamental en este tipo de asesoraciones se basan en simuladores de gasto que se patrocimados por la industria farmacéutica) estudios farmaco-económicos (y también los costes sociosanitarios. Los casos y los costes sociosanitarios. Los casos de adherencia, la prevalencia de recaídas NAP que hayá valorado convenientemente evaluación essta supuesta ventaja de los que evalúan esta supuesta ventaja de los sistemas de enfermería, la relación entre personalidad del paciente, la relación pacientes como el tipo de enfermedad, la secundario, si no por un conjunto de efectos únicamente por la aparición de un efecto secundario de peso (que tiene importantes consecuencias en la salud). La adherencia aumentó de peso (que tiene importantes efectos secundarios importantes como otros efectos secundarios contrarrestada por otros efectos menor incidencia de SEP puede los NAP y el control. Es decir que mi menor porcentaje de abandonos entre los ensayos) no encuentran ni mayor eficacia ni menor porcentaje de abandonos entre los NAP y el control. Es decir que

A menudo aparecen conclusiones y precipitadas no demostadas que luego son repetidas por los estrategas del marketing y que tienen un impacto importante en los clínicos. Merece la pena señalar dos de ellas que con frecuencia se repiten y con las que se sostiene la indicación de los NAP como de primera elección en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

se tratan de problemas complejos de larga duración, con gran variabilidad individual, social y cultural y cuyo pronóstico depende de múltiples factores interrelacionados. El primer sesgo se podría decir que es de contenido ya que con mucha diferencia el mayor peso de la investigación recae en los ensayos farmacológicos. En el análisis de Thornley y Adams (1998) (6) de 2000 ensayos clínicos controlados de intervenciones en la esquizofrenia en 50 años encuentran que el 86% evaluaban la eficacia de los diferentes fármacos por un 8% de intervenciones psicoterapéuticas y un 9% sobre programas de cuidado o tratamiento.

El sesgo de publicación se refiere al fenómeno por el cual los estudios de investigación con resultados “positivos” estadísticamente significativos (diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo estudiado sobre el control) se publican en mayor medida que los que obtienen resultados “nulos” (sin diferencias estadísticamente significativas) o “negativos” (diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo control sobre el estudiado). La consecuencia de este sesgo es que la información de dominio público de las revistas científicas no es representativa de la totalidad de la evidencia investigadora porque los estudios muestran resultados en una sola dirección (41). Sin embargo, parece tan importante saber si un nuevo tratamiento es mejor que los anteriores, como saber si no aporta nada o incluso si es peor que sus predecesores.

Se han descrito distintas fuentes (41) (42) (tabla 1) y tipos de sesgo. El sesgo idiomático consiste en que la

investigación realizada en países de habla no inglesa tiende a publicarse en revistas de lengua inglesa si los resultados son positivos, mientras que si los resultados son negativos tienden a publicarse en una revista del idioma de origen (43). Por otro lado existe el sesgo debido a la mayor rapidez en la aceptación de los trabajos con resultados positivos⁴⁴, lo que aumenta su cantidad publicada, así como que tienden a ser publicados en revistas de mayor impacto editorial que se adquieren con más facilidad y están más extendidas (41) (42). Todos estos sesgos se ponen de manifiesto si se hace una búsqueda limitada a MEDLINE. Este método excluye a revistas de menor impacto, a muchas de las que no se publican en inglés por lo que finalmente sólo se recoge el 30-60% de los ensayos aleatorizados disponibles (41). El sesgo de publicación múltiple o “*salami slicing*” consiste en publicar un solo estudio con resultados positivos de forma troceada en distintos artículos. Por ejemplo, si es un multicéntrico, se publican los resultados de cada centro de investigación en cada artículo, o si se trata de un estudio prospectivo, se sacan diferentes artículos en distintos momentos del estudio o simplemente se van publicando partes de los resultados (41) (42). Es importante, para ello, ir alterando el orden y la composición de los autores para que parezcan estudios distintos (un ejemplo de esto es cómo de un solo estudio con olanzapina han aparecido publicados más de 80 artículos) (23). Un último sesgo es el de citación que consiste en que los estudios positivos son más propensos a ser citados por otros autores. Se han planteado distintas soluciones (41) (tabla 2) que ayudarían a paliar este problema.

3.- Conflitcos entre los inversigadores/ industria y los lectores/sociedad. Este tema tiene ver con los sesgos de publicación

2.- Conflictos entre el investigador y la industria farmacéutica. La industria es ahora mismo el principal productor de los NAP. Es lícito pensar que el investigador los NAP. Es lícito pensar que el investigador se vera sometido a presiones para conseguir los resultados esperados por la compañía, dasas las inversiones millones que tienen due haber con cada nueva molécula. Merton, un sociólogo de la ciencia, considera que el método científico incluye por un lado los métodos técnicos y por otro lado una ética científica en que el desmites (es decir que guiarán en la investigación por la vocación de conocimiento y no por el interés personal o de otros) serán uno de los cuatro imperativos que esenciales de la ciencia (45). Este precepto, que es a la vez moral y técnico, impide estar bajo sospecha en el caso de los investigadores de las compañías. Debería extenderse el hábito de hacer publicos los patrocinadores y los compromisos económicos de los firmantes de cada

- 1.- En primer lugar estaran los conflictos de tipo ético que se dan entre el interés del investigador en demostar sus hipótesis y el deseo de los pacientes de beneficiarse de los nuevos tratamientos sin que en la investigación se arriesgue su salud. La protocolización de los ensayos y la aprobadación de los comités de ética de los ensayos es una muestra de la importancia de este tema. En la investigación con pacientes esquirofénicos existe un debate sobre si capacidad de decisión y la validez del consentimiento informado y la utilización de placebo o períodos de lavado.

Conflictos éticos Los problemas éticos en la investigación psicofarmacológica Los dilemas éticos entre los diferentes agentes participantes.

La consecuencia que se deriva de todo esto es que la información que aparece en las revistas científicas es parcial y muestra resultados en una sola dirección. Los metanálisis y revisiones que se hacen pueden multiplicar el sesgo de los estudios publicados y no de todos los realizados. Esto es particularmente importante porque estos métodos aparecen como precisos, pueden ser muy convincentes y tienen mucho impacto, y desde las multitudinarias farmacéuticas clínicas y de la que se puede hacer uso de mentira que forme parte de nuestra práctica demostadas". Pueden considerar una gran lesión de ser la "verdad científicamente respaldada" y tienen mucho impacto, y convencen a los demás de que es cierta.

que un estudiante que militó en la más curiosos y paradójicos. Se publicó como hemos dicho, los que obtienen resultados "positivos", especialmente resultados que son ensayos clínicos de musestras pedeñeras, no aleatorizadas ni controladas, observacionales y patoanímicas por la industria farmacéutica. La calidad del estudio no influye salvo de forma parádójica: aquello con resultados nulos o negativos tienen la misma calidad que los que obtienen resultados positivos ya que los que obtienen resultados emplear en mayor medida la aleatorización y el doble ciego que los segundos (42).

que hemos comentado antes y que en el análisis de Merton sobre el *ethos* científico constituye el segundo imperativo institucional que es el comunismo o principio de comunidad ("todos los hallazgos de la ciencia deban ser patrimonio de la sociedad, reduciéndose al mínimo la intervención de criterios de propiedad privada y de secreto, así como todo aquello que pueda ser incompatible con el imperativo de comunicación de los hallazgos"). En primer lugar se plantea si es ético que una determinadas publicaciones sean enviadas y publicadas (las que muestran resultados positivos) y aquellas cuyos resultados no son favorables a la compañía no se hagan públicos. La petición de un registro de ECA y la petición a las revistas para que publiquen resultados negativos son intentos de evitar este problema. En segundo lugar está el grave problema ético de la selección de datos, sesgos, ocultación, abusos estadísticos, fragmentación de la información en múltiples estudios, etc.

4- Conflicto entre la industria y la sociedad. Corresponde (o debería corresponder) a la sociedad ejercer un control sobre la investigación a través de las distintas formas de organización política. Los conflictos éticos a este nivel se dan por ejemplo cuando las autoridades sanitarias (ahora ya no es una cuestión nacional sino europea) autorizan la investigación y comercialización de determinados fármacos que muchas veces no aportan nada nuevo a lo ya existentes. Es el caso de los llamados "*fármacos me too*", ¿es lícito realizar estos pseudoensayos en los que lo que se intenta demostrar es la igualdad de eficacia de un

fármaco nuevo, generalmente mucho más caro, frente a uno ya conocido, barato y de probada eficacia? Con la aparición de la olanzapina y la risperidona se ha abierto un nuevo mercado y es posible que en los próximos años asistamos a la aparición de nuevos "*neurolépticos me too*" que generen más confusión a la existente.

Conclusiones

1.- La investigación psicofarmacológica y en concreto la investigación sobre los NAP presenta una serie de dificultades metodológicas y de sesgos (unos intencionados y otros no) que cuestionan su calidad y que deben tenerse en cuenta a la hora de leer los artículos, sobre todo aquellos presentados por la industria en sus actividades de marketing. Las principales debilidades de los estudios que ha sido señaladas son la duración breve de los períodos de seguimiento, los criterios de inclusión, las dosis del grupo control, la alta tasa de abandonos, la inadecuada presentación de los efectos secundarios, la falta de datos que valoren la mejoría clínica real y la calidad de vida. Parece importante, en este sentido, apelar al espíritu crítico a la hora de leer artículos y aceptar verdades y saber integrar la escasa evidencia con el juicio clínico y la preferencia de los pacientes.

2- Lo único que queda claro de los estudios aleatorizados y de las revisiones sistemáticas es que actualmente cualquier conclusión (*current randomised evidence*) sobre la mayor efectividad de los NAP y su mejor tolerancia global es inadecuada y prematura. La aparición de "consensos de expertos" (11) (12) intenta paliar esta falta de evidencia, pero muchos de

- Que se publicuen todos los ensayos que se han realizado con resultados nulos o negativos.
- Que se publicuen todos los ensayos para saber de ellos aunque no se publicuen.
- Registro prospectivo de todos los ensayos para el estudio y no de resultados.
- Que las editoriales apliquen criterios de calidad del estudio y no de resultados.
- Métodos estadísticos: funnel plot, rank correlation test... .

Tabla 2. Soluciones al sesgo de publicación

• <i>Investigador:</i> menos tendencia a escribir y que examine un estudio "negativo" o "nulo".	• <i>Editor:</i> preferencia en la publicación de estudios "positivos" sobre los "nulos" o "negativos".	• <i>Patreonador:</i> a la industria farmacéutica no le interesa publicar resultados que cuestionen su producto.
---	---	--

Tabla 1. Fuentes del sesgo de la publicación

global la evolución de la esquizofrenia.

3.- Lamentablemente, los antipsicóticos probablemente mejoraran de una forma más atencional también a investigaciones importantes revisiones y presentaciones van a curar la esquizofrenia. Parece que los antiguos ni los nuevos no crean una curación de otros recursos asistenciales, o "nulo".

La planificación asistencial se dirige a esta actividad, dejando aún más de lado la experimentación de medicinas y entonces se acaban remisos comunitarios en medios de comunicación sobre psicofármacos no se publica solo se investiga cabe preguntones que si solo se investiga ciencias psicoeducativas... Por otro lado, que varían en las distintas sociedades individualmente en cada paciente (muchaos de ellos se beneficiarán de las ventajas de los NAP en los efectos extrapiramidales).

claro que la elección de un determinado fármaco depende de factores ya se publica sobre psicofármacos no se investiga solo se investiga cabe preguntones que si solo se investiga ciencias psicoeducaativas... Por otro lado, que varían en las distintas sociedades individualmente en cada paciente (muchos de ellos se beneficiarán de las ventajas de los NAP en los efectos extrapiramidales).

aljados de la práctica clínica. Parece que mejoran a unos tipos pacientes como las psicoterapias individuales, familares o grupales, enternamiento en habilidades sociales, rehabilitación cognitiva, intervención, terapia, entre otras. Ellos están financiados por la industria farmacéutica y realizados por expertos ya se publica sobre psicofármacos no se investiga solo se investiga cabe preguntones que si solo se investiga ciencias psicoeducaativas... Por otro lado, que varían en las distintas sociedades individualmente en cada paciente (muchos de ellos se beneficiarán de las ventajas de los NAP en los efectos extrapiramidales).

claro que la elección de un determinado fármaco depende de factores ya se publica sobre psicofármacos no se investiga solo se investiga cabe preguntones que si solo se investiga ciencias psicoeducaativas... Por otro lado, que varían en las distintas sociedades individualmente en cada paciente (muchos de ellos se beneficiarán de las ventajas de los NAP en los efectos extrapiramidales).

DEBATES

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Healey DT. "The psychopharmacological era: notes towards a history". *Journal of Psychopharmacology* 1990; 4(3):152-167.
- 2- Shorter E. A *History of Psychiatry*. John Wiley & Sons, Inc, 1997. Edición Española de J&C ediciones médicas S.L. , 1999.
- 3- Esteve Soler J. "La industria farmacéutica como impulsora de la I+D en el sector sanitario". *Revista de la Administración Sanitaria* 1998; 11(7):1-9
- 4- Tizón JL. "Investigación y docencia en salud mental (I). Reflexiones para el clínico antes de la autoinmolación". *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 2001;77:69-96.
- 5- Chamorro García L. "La alarma sobre la factura de los psicofármacos". *Archivos de Psiquiatría* 2000; 63(4): 313-316.
- 6- Thorney B, Adams C. "Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years". *BMJ* 1998; 317:1181-1184.
- 7- Gilbody SM, Song F. "Publication bias and the integrity of psychiatry research". *Psychological Medicine* 2000;30:253-258
- 8- Desviat M. "La decisión clínica: entre la evidencia y las narraciones". *Psiquiatría Pública* 2000; 12:119-122
- 9- Smith R. "The failings of NICE". *BMJ* 2000; 321:1363-1364
- 10- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. "Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review)". En: *The Cochrane Library, Issue 4*, 1998. Oxford: Update Software
- 11- Sociedad Española de Psiquiatría. *Consenso español de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia*. Madrid: Aula Médica, 2000
- 12- "Expert consensus guidelines in the treatment of schizophrenia". *J of Clinical Psychiatry* 1999;6 suppl 11
- 13- Kapur S, Remington G. "Atypical antipsychotics. (editorial)". *BMJ* 2000; 321: 1360-1361.
- 14- Ortiz Lobo A, Mata Ruiz I. "Los nuevos antipsicóticos". *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:1-8
- 15- Kraemer HC. "Pitfalls of multisite randomized clinical trials of efficacy and effectiveness". *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:533-541
- 16- Garattini S. "Normas éticas y científicas en los ensayos clínicos con medicamentos". En VV.AA. *Estándares éticos y científicos en la investigación*. Barcelona: Fundació Victor Grifols i Lucas 1999, pp. 9-27
- 17- Fenton M, Morris S, De-silva P, Bagnall AM, Cooper SJ, Gammelin G, Leitner M. "Zotepine for schizophrenia (Cochrane Review)." *The Cochrane Library 2000, Issue 2*, Oxford: Update Software
- 18- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimakaew K. "Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review)." *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software.
- 19- Tuunainen A, Gilbody SM. "Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia". (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software.
- 20- Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme MF. "Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial". *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 457-465.

DEBATES

- Dificultades y sesgos de la investigación farmacológica 1335 (73)
- 21.- Peterskens, "Risperidone in the treatment of patients with schizophrenia: a multi-national, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone study group". Br. J. Psychiatry 1995; 166: 712-726.
- 22.- Kennedy E, Song F, Hunter R et al, "Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review)". En: *The Cochrane Library* 1998; Issue 3, Oxford: Update Software.
- 23.- Duaggio L, Fenlon M, Dardennes RM, Eli-Dosoky A, Imran S, "Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review)". *The Cochrane Library* 1999; Issue 4, Oxford: Update Software.
- 24.- Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM et al, "Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial". European Neuropsychopharmacology 1997; 7: 125-137
- 25.- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patient with schizophrenia*. Washington DC: APA, 1997.
- 26.- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, McEwan G.W., LaBelle schizoprenia. Washington DC: APA, 1997.
- 27.- Geddes J, Freemantle N, Harrisson P, Bebbington P, "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia". J. Clin Psycharmacol. 1993; 13: 2-40.
- 28.- Baghai AM, Lewis RA, Leitner ML, Kleijnen J, "Zipperside: a critical approach to competing conceptions". Psychopathology 2000; 33: 252-258
- 29.- Perälä V, Cuesta MJ, "Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing Update Software.
- 30.- Overall JE, Gorham DR, "Brief Psychiatric Rating Scale". Psychological Reports 1962; 10: 799-812.
- 31.- Kay SR, Fiszbein S, Opler LA, "The positive and negative syndrome scale for schizophrenia". Schizophrenia Bull 1987; 13: 261-276.
- 32.- Capretzler WT, "The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues". British Journal of Psychiatry 1996; 168 (Suppl. 29): 17-22.
- 33.- Fleischacker WW, Humer M, "Drug treatment of schizophrenia in the 1990s". Drugs 1997; 53(6): 915-929.
- 34.- Roland M, Torgerson DJ, "What are pragmatic trials?". BMJ 1998; 316:285.
- 35.- Barnes TRE, McPhilips MA, "Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics". Br. J. Psychiatry 1999; 174: 34-43.
- 36.- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al, "Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis". Am J Psychiatry 1999; 156: 1686-1696.
- 37.- Manskopf JA et al, "Annual health outcomes and treatment cost for schizophrenia populations". J. Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 19): 14-19.
- 38.- Tunis SL et al, "Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia". J. Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 19): 38-45.
- 39.- Beasley CM, Delval MA, Tamura RN, Morganstein H, Glazer WM, Ferguson K et al, "Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long term treatment with olanzapine and haloperidol". Br. J Psychiatry 1999; 174: 23-30.

- 40- Beasley CM. "Olanzapine and tardive dyskinesia". *Br J Psychiatry* 1999; 175: 392
- 41- Gilbody SM, Song F, Eastwood AJ, Sutton A. "The causes, consequences and detection of publication bias in psychiatry". *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:241-249
- 42- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. "Publication bias in clinical research". *The Lancet* 1991;337:867-87
- 43- Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. "Language bias in randomised trials published in English and German". *The Lancet* 1997;350:326-329
- 44- Stern JM, Simes RJ. "Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects". *BMJ* 1997;315:640-5
- 45- Merton RK. "Los imperativos institucionales de la ciencia". En B. Barnes. *Estudios sobre sociología de la ciencia*. Madrid, Alianza, 1980

Fecha de recepción: 20/6/01

*Psiquiatras. Centro de Salud Mental de Salamanca. Área 2. Madrid

Correspondencia:

Iván de la Mata Ruiz.

Centro de Salud Mental de Salamanca.

C/ O'Donnell, 55

28009-Madrid