



Volumen 2, Número 1, Junio 2005



México

Expertos Invitados

ESTRATEGIAS DE DOSIFICACION FIJAS Y VARIABLES EN LOS ENSAYOS CLINICOS CON ANTIDEPRESIVOS



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Khan Arif**

Medical Director. Specialization field Psychiatry

Introducción

El *Code of Federal Regulations* (CFR) creado por el Congreso de los Estados Unidos¹ dictamina los aspectos científicos y éticos de la investigación médica, incluyendo el desarrollo de las drogas. Estos CFR se implementan a través de la *Food and Drug Administration* (FDA). El método actual de aprobación de un antidepresivo requiere que la eficacia terapéutica de nuevos medicamentos en investigación demuestre superioridad estadística sobre el placebo, a través de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, seguido de su replicación.

En la práctica, los ensayos clínicos con antidepresivos se encuentran plagados de altas tasas de fracasos, superiores al 50%.² A veces es difícil explicar por qué se presentan semejantes tasas de fracasos, a excepción de la alta respuesta al placebo, que podría arruinar los resultados de varios ensayos con antidepresivos.³ Por el momento, se piensa que hay algunos factores importantes que podrían influir en la respuesta al placebo. Además de la posibilidad de que el antidepresivo estudiado carezca de efectos terapéuticos, hay otros factores como el diseño y la conducción de los ensayos con antidepresivos que podrían afectar la evolución, especialmente la magnitud de la respuesta al placebo. En esta reseña, nuestro centro de interés es la evaluación de los factores del diseño de los ensayos, específicamente la estrategia de dosificación (tipo de dosis fija contra dosis variable) en lo que se refiere a las consecuencias de los ensayos clínicos con antidepresivos, basado en una publicación reciente.² No consideramos factores de conducción de ensayos clínicos con antidepresivos a los subtipos de desórdenes depresivos, edad o sexo de los pacientes, ubicación geográfica de los centros de ensayos clínicos, barreras lingüísticas, nivel de entrenamiento del personal de investigación, características de los pacientes relacionadas con su percepción de la enfermedad y su cumplimiento, etc.

En cuanto a la estrategia de dosificación de los ensayos clínicos con antidepresivos, se asumió que los ensayos que utilizaban una dosis de antidepresivos manejada directamente por un clínico podrían ayudar a definir la respuesta antidepresiva y ser más propensos a producir una separación más fuerte del placebo según lo que se determinó por los síntomas y signos de la depresión. Tradicionalmente, este tipo de ensayo suele tener un diseño con dosis variables.

Alternativamente, otros autores sugirieron que semejante potencial de aumento del efecto antidepresivo observado en los ensayos con dosis flexibles no constituyen estudios imparciales. Se recomienda un método científico más riguroso, con ensayos con dosis fijas, así como grupos de pacientes depresivos asignados a diferentes dosis de antidepresivos. Esto contrasta con el rango de dosis que se observa en los ensayos con dosis flexibles, que se cree que evita la optimización de la

dosis clínica para cada paciente. Más aun, los que proponen este modelo (ensayos con dosis fijas) se han abocado a que esta estrategia demostrará una relación dosis-respuesta, si es que existe alguna, para los antidepresivos. En otras palabras, se asumió que los pacientes depresivos a los que se les asignó una dosis mayor de antidepresivos son más propensos a experimentar un mayor efecto terapéutico, determinado por un mayor número de aquellos que respondieron al tratamiento así como una mayor magnitud del efecto terapéutico.

Sin embargo, ninguna de estas presunciones pudo ser verificada por los datos. Para evaluar si eran exactas y para ayudar a determinar estrategias para programas de desarrollo de antidepresivos, decidimos el acceso a los datos provistos por la FDA bajo el *Freedom of Information Act*,⁴ para determinar el impacto de un esquema con dosis fijas o variables en el curso de un ensayo clínico con antidepresivos.

Métodos

Revisamos los informes del *Summary Basis of Approval (SBA)* de la FDA para todos los antidepresivos aprobados en los Estados Unidos desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Los datos comprobados sobre antidepresivos incluyeron: clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de nefazodona, mirtazapina, clorhidrato de bupropiona, clorhidrato de venlafaxina, venlafaxina ER y bromhidrato de citalopram.

Participaron 9 313 pacientes depresivos en 51 ensayos clínicos sobre antidepresivos consistentes en 92 ramas de tratamiento, 35 ramas de tratamiento con esquemas de dosis flexibles y 57 ramas de tratamiento con esquemas de dosis fijas. Treinta y seis ensayos utilizaron un diseño con dosis variables y 15 ensayos utilizaron un diseño con dosis fijas. Debido a la naturaleza de los ensayos con dosis fijas se esperaba que el número de grupos de tratamiento fuera mayor que en los ensayos con dosis variables. En los 15 ensayos con dosis fijas, siete tuvieron cuatro o más grupos de tratamiento, comparados con los dos (*versus* placebo solo) en los ensayos con dosis variables. Mediante la escala de Hamilton para determinar la depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D]*), se midió la magnitud de la reducción de los síntomas desde la línea de base hasta la visita final (o la última observación realizada) para las ramas de tratamiento que recibieron esquemas de dosis variables y aquellas medicadas con dosis fijas. Debido a la heterogeneidad de estos ensayos, se emplearon los cambios porcentuales del total de los promedios de los puntajes obtenidos con la HAM-D como índice de la reducción de los síntomas utilizado para cuantificar las diferencias en la gravedad de la línea de base.

Las evaluaciones se basaron teniendo en cuenta qué rama del ensayo clínico se consideraba o no positiva utilizando un valor nominal de $p \leq 0.05$, según lo determinado por el personal de la FDA. Los valores de p para cada una de las ramas de los estudios de ramas con múltiples dosis no fueron corregidos por comparaciones múltiples.

Los ensayos con dosis fijas y con dosis variables se consideraron separadamente.

Como el diseño de cada ensayo es similar, se llevó a cabo la prueba de chi cuadrado para analizar la frecuencia con la que una rama de tratamiento con dosis fijas de un nuevo antidepresivo era estadísticamente significativa, comparada con otra medicada con una dosis fija, ambas comparadas con placebo. Además, intentamos aseverar si la función primaria de los ensayos con dosis fijas, como establecer una relación dosis-respuesta, estaba vinculada con la magnitud de la disminución de los síntomas.

Resultados

Los pacientes tratados con placebo presentaron una reducción de los síntomas del 29.3% según la HAM-D en los ensayos con dosis variables y de 35.8% en los ensayos con dosis fijas. En otras palabras, la magnitud de la reducción de los síntomas entre los pacientes depresivos tratados con placebo utilizando la escala total de HAM-D fue 22% mayor para los ensayos con dosis fijas comparado con los ensayos con dosis variables.

Por otro lado, la magnitud en la reducción de los síntomas con antidepresivos fue casi idéntica entre los ensayos con dosis fijas (42.4%) y variables (42.6%). Y lo que es más importante, la superioridad de los antidepresivos sobre el placebo se vio en el 59.6% de los ensayos con dosis variables y sólo en el 31.4% de los de dosis fijas. Además, la magnitud en la reducción de los síntomas no pareció estar relacionada con la dosis de antidepresivos de los ensayos con dosis fijas. En otras palabras, entre estos ensayos no pudo detectarse una relación dosis-respuesta.

Por último, el número de pacientes depresivos que completó el estudio fue levemente superior en ensayos con dosis fijas comparado con aquellos pacientes que completaron el ensayo con dosis

variables. Para los pacientes asignados al grupo placebo, un 64.7% completó el ensayo con dosis fijas, comparado con el 57.8% que lo completó con dosis variables. Para aquellos asignados al grupo de antidepresivos, los pacientes en los ensayos con dosis fijas presentaron una tasa de finalización del 63.6% comparada con el 61.3% de los pacientes en los ensayos con dosis variables. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas para las variables numéricas.

Discusión

Estos datos sugieren que los ensayos con dosis variables son el modelo más deseable para evaluar la eficacia potencial de un nuevo antidepresivo, en comparación con los modelos que emplean dosis fijas. Esta sugerencia se basa en el hecho de que se observó que la respuesta al placebo es de menor magnitud en los ensayos con dosis variables que en los ensayos con dosis fijas. Esto puede deberse parcialmente al deseo de los pacientes de informar sobre los síntomas que perduran ya que la dosis puede ser modificada. Por otro lado, el paciente tiene una gran probabilidad de recibir un tratamiento activo en un ensayo con dosis fijas y, de esta forma, paciente e investigador podrían asumir que, precisamente, lo están recibiendo.

Resulta interesante observar que el número de pacientes medicados con placebo que completaron un ensayo con dosis fijas (64.7%) fue mayor comparado con los ensayos con dosis variables (57.8%). Sin embargo, la magnitud en la reducción de los síntomas, así como las tasas de finalización, fueron similares para los antidepresivos tanto en los ensayos con dosis fijas como variables. Esto se opone a algunos supuestos respecto de los resultados cuando se comparan estudios de dosis fijas con los de dosis variables.

Inesperadamente, no se pudo establecer una relación significativa entre las dosis de antidepresivos y la reducción de los síntomas. Esto pudo deberse a los antidepresivos evaluados en este estudio pero podría no aplicarse para todos los antidepresivos.

En conclusión, se sugiere que el esquema de dosis de un antidepresivo podría influir los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo con este tipo de fármacos. Los resultados sugieren que en comparación con ensayos con dosis fijas, los ensayos con dosis variables permiten una evolución más favorable. Se recomienda mayor investigación para determinar los puntos de debate que hacen a la replicación y los hallazgos de menor magnitud en los ensayos controlados con placebo con dosis variables, además de determinar si hay una relación dosis-respuesta.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Code of Federal Regulations, Food and Drug Administration, 21, Parts 300-499. Vol 5. revised April 1, 1997 (codified at 21 CFR 314.126). Washington, DC: US Government Printing Office; 1997:157-159.
2. Khan A, Khan SR, Walens G, et al. Frequency of positive studies among fixed dose and flexible dose antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration summary basis of approval reports. *Neuropsychopharmacol* 2003 28:552-557.
3. Khan A, Khan S. Placebo in mood disorders: the tail that wags the dog. *Curr Opin Psychiatry* 2003 16:35-39.
4. US Congress Freedom of Information Act. 5 us Congress. 552 (1994 & Supp. II 1996) [Online]. 1996 [cited 1999 Jan 21]; Available from: <http://www.usdoj.gov/04foia/>