

CARTA AL DIRECTOR

Consideraciones estadísticas sobre la cuestión de una selección de centros discriminatorios en el análisis de un ensayo clínico. En respuesta al artículo: "Un método para controlar una tasa alta de respuesta al placebo en una comparación de venlafaxina XR y diacepam en el tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada"

Bruno Falissard

12, av. Paul Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif cedex, Francia

INTRODUCCIÓN

El artículo de Hackett y cols. aprovecha la ocasión de un ensayo no concluyente en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) para ocuparse de una cuestión candente: la heterogeneidad de la respuesta entre los centros incluidos en un ensayo y, con más precisión, la heterogeneidad en la respuesta al placebo. La idea subyacente es como sigue. Considérese un ensayo multicéntrico clásico de tres ramas que compara un medicamento nuevo, uno estándar y un placebo. Algunos centros presentarán inevitablemente una diferencia más pequeña entre la eficacia del placebo y la del medicamento estándar. Esta diferencia más pequeña se puede deber, en particular, al azar, a un efecto elevado de la relación paciente/profesional clínico que probablemente anega el efecto específico del medicamento activo, o a un nivel elevado de ruido en las evaluaciones. En efecto, los centros que no son cuidadosos en la evaluación de los criterios de inclusión o en la puntuación de las variables de eficacia tendrán dificultades para discriminar el placebo del medicamento estándar. Una idea intuitiva es entonces descartar estos centros del análisis de eficacia, al menos en una perspectiva exploratoria.

Los autores han seguido esta estrategia. Han subdividido los centros según su capacidad para detectar una diferencia de dos puntos en la HAM-A entre el placebo y el medicamento estándar y proponen anali-

zar exclusivamente los datos procedentes de los centros "buenos" (es decir, los centros discriminatorios, llamados verdaderamente sensibles) al comparar el nuevo medicamento con el placebo. Este último análisis parece llevar a resultados lógicos estadísticamente significativos con un nivel de 0,05.

Por desgracia, este análisis infla el error de tipo I, y el nivel de 0,05 no se garantiza ya. Se pueden considerar dos situaciones para iluminar este punto.

En la primera situación, un centro "bueno" se define como uno que discrimina el placebo del medicamento estándar con superioridad de este último. Imagínese ahora un ensayo donde el medicamento estándar, el nuevo medicamento y el placebo tengan el mismo nivel de eficacia (esto corresponde con la "hipótesis nula" de los estadísticos). Por azar, no obstante, los centros tendrán niveles diferentes de respuesta en cada tratamiento. Por tanto, habrá todavía centros aparentemente "buenos" y "malos". Los centros "buenos" corresponderán en realidad a aquellos para los cuales, por azar, hay una baja respuesta al placebo, una respuesta alta al medicamento estándar o ambas cosas. Por cierto, si se compara el medicamento nuevo con el placebo en los centros "buenos", no será sorprendente encontrar que el medicamento nuevo es artificialmente superior, ya que la respuesta al placebo es, por diseño y como promedio, particularmente baja en estos centros.

Falissard B. Statistical considerations about the question of a selection of discriminating centres in the analysis of clinical trial. In response to the paper: "A method for controlling for a high response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder". Eur Psychiatry 2003; 18: 188-189.

En la segunda situación, se define un centro "bueno" como uno que discrimina el placebo del medicamento estándar con superioridad o bien del medicamento estándar o bien del placebo. El problema presentado más arriba no es pertinente ya, puesto que los centros "buenos" corresponderán a centros con una respuesta al placebo particularmente alta o baja (lo mismo para el medicamento estándar). Sin embargo, si se imagina un ensayo donde el medicamento estándar sea realmente superior al placebo, mientras que el nuevo es comparable al placebo, discriminar centros (los centros "buenos") corresponderá sólo a la situación en que el medicamento estándar es superior al placebo. Por cierto, la respuesta al placebo en estos centros estará sesgada hacia una respuesta baja y no será sorprendente encontrar otra vez que el medicamento nuevo es artificialmente superior.

Según un punto de vista más formal, este sesgo corresponde a un inflado del error de tipo I, que no es igual ya al valor tradicional del 5%.

En conclusión, incluso si el problema de los centros no discriminatorios es un problema real, la solución no está sin duda alguna en el análisis sencillo de los únicos centros discriminatorios, porque las pruebas estadísticas de la hipótesis no son ya interpretables. Se han hecho algunas propuestas para hacer frente a este problema [1]; parecen ser aceptables desde un punto de vista estadístico, pero no son lo bastante poderosas. Por supuesto, el aumento de los procedimientos de control de calidad es una respuesta metodológica sensata, pero hay esperanza todavía de encontrar procedimientos estadísticos apropiados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Falissard B. A solution to the problem of centres with high level of measurement error in multi-centres trials with psychopharmacological treatments. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl 1): S197.

FICHA TÉCNICA BESITRAN® (Sertralina). Composición: Las formas farmacéuticas de BESITRAN® contienen como principio activo: BESITRAN® 50mg Comprimidos Sertralina (D.C.I.) (Clorhidrato) 50mg, BESITRAN® 100mg Comprimidos Sertralina (D.C.I.) (Clorhidrato) 100mg, BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral Sertralina (D.C.I.) (Clorhidrato) 20 mg/ml. BESITRAN® (molécula investigada por Pfizer) es un inhibidor específico de la recaptación neuronal in vitro e in vivo de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de los síntomas de la depresión. Tras alcanzar una respuesta satisfactoria la continuación del tratamiento con BESITRAN® (Sertralina) es eficaz para prevenir las recaídas del episodio inicial de depresión o la recurrencia de nuevos episodios depresivos. Tratamiento de los Trastornos Obsesivo-Compulsivos (TOC), Tratamiento de los Trastornos de Pánico, con o sin agorafobia. Tratamiento de los Trastornos Obsesivo-Compulsivos (TOC) en pacientes pediátricos. Posología y forma de administración: BESITRAN® (Sertralina) debe administrarse por vía oral en una sola dosis diaria, en la mañana o la noche, con o sin alimento. La dosis terapéutica habitual para la depresión es de 50 mg/día. Para los Trastornos Obsesivo-Compulsivos (TOC) y los Trastornos de Pánico, la dosis mínima efectiva recomendada es de 50 mg/día. Sin embargo, el tratamiento para los Trastornos de Pánico debe comenzar con 25 mg/día, incrementándose hasta 50 mg/día después de una semana. La dosis diaria para todas las indicaciones puede incrementarse de 50 en 50 mg a lo largo de un período de semanas. La dosis máxima recomendada de Sertralina es de 200 mg/día. La aparición del efecto terapéutico puede observarse en 7 días, aunque normalmente se necesitan de dos a cuatro semanas para obtener una actividad terapéutica completa. Durante los períodos prolongados de tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse al nivel mínimo eficaz, con ajustes posteriores dependiendo de la respuesta terapéutica. En los estudios de bioequivalencia realizados con Sertralina en forma de Líquido Concentrado para Uso Oral Frente a los comprimidos, se ha observado una ligera suprabioequivalencia de la solución. Uso en niños: Se ha establecido la seguridad y eficacia de Sertralina en pacientes pediátricos (6-17 años) con TOC. La administración de Sertralina en pacientes de 13 a 17 años de edad con TOC debe iniciarse con 50 mg/día. El tratamiento de los pacientes de 6 a 12 años de edad con TOC debe iniciarse con 25 mg/día e incrementarse a 50 mg/día tras 1 semana. En caso de no obtener respuesta, las dosis pueden incrementarse de 50 en 50 mg hasta un máximo de 200 mg/día. Sin embargo, el menor peso corporal de los niños en comparación con el de los adultos debe tenerse en cuenta al aumentar la dosis. No se recomienda el uso de Sertralina en niños con el fin de evitar una dosis excesiva. Cada 4 mg de eliminación de Sertralina es de 24 h, los cambios de dosis no deberían hacerse a intervalos de menos de 1 semana. Uso en ancianos: BESITRAN® (Sertralina) puede utilizarse en ancianos con el mismo rango de dosis empleado en pacientes jóvenes. Interrupción del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al mismo. Pacientes que toman IMAOs (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Está contraindicado el uso concomitante de BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral y diazepam debido a su contenido en alcohol (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo e interacción con otros medicamentos) y otras formas de interacción. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Interrupción del tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento con la mayoría de los ISRS pueden ocurrir reacciones por rebote. Debería evitarse la interrupción brusca del tratamiento con Sertralina de la Mononamida de la Mononamida (MAO). No debe administrarse Sertralina en asociación con un IMAO y deben transcurrir 14 días entre la interrupción del tratamiento con los IMAO y el inicio del tratamiento con BESITRAN® (Sertralina). A su vez, no deben administrarse inhibidores de la MAO antes de que hayan transcurrido 2 semanas, una vez suspendido el tratamiento con Sertralina. Otros fármacos serotoninérgicos. La coadministración de Sertralina con triptano o fenilamina, debe realizarse con precaución y evitarse cuando sea posible. Cambio desde otros Fármacos Antidepresivos o Antiolesivos. La duración del período de lavado que debe evitarse cuando del cambio desde un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) a otro no ha sido establecido. Activación de Mononamida de la Mononamida. Se ha observado un cambio de una forma farmacéutica a otra, es necesario tener en cuenta dicha ligera suprabioequivalencia. Los ISRS deberían usarse con precaución en pacientes con alto riesgo de hemorragias. Además, el médico debería tener en consideración la posibilidad de una interacción farmacodinámica con fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Alimentos. BESITRAN® (Sertralina) comprimidos, se puede administrar con o sin alimentos. Inhibidores de la Mononamida Oxidasa (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo). BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral y diazepam. BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral no debería usarse en combinación con diazepam en los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento con diazepam. Fármacos Serotoninérgicos (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo). Fármacos depresivos del SNC. Alcohol. La administración de 200 mg/día de Sertralina causa la misma o una menor actividad de los efectos del alcohol, curamantolona y otros fármacos sobre las funciones cognitivas y psicomotoras en sujetos sanos. No se recomienda el uso concomitante de BESITRAN® (Sertralina) y alcohol. Fármacos unidos a las proteínas. Puesto que Sertralina se une a las proteínas plasmáticas, debe tenerse en cuenta el potencial de Sertralina para interactuar con otros fármacos unidos a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios de interacción formales con diazepam, tobutamida, y warfarina, respectivamente, Sertralina no mostró tener efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (pero ver también Hipoglucemiantes y Otras Interacciones). Hipoglucemiantes. La coadministración de Sertralina con tobutamida dio lugar a pequeños cambios estadísticamente significativos de algunos parámetros farmacocinéticos, desconocidos el significado clínico de estos hechos. Estudios en animales han demostrado que la administración de Sertralina a dosis desconocidas el significado clínico de este hecho hasta el momento. No se ha observado interacción con glibenclamide. Otras interacciones. La coadministración de Sertralina con diazepam dio lugar a pequeños cambios, estadísticamente significativos, de algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina provocó una disminución sustancial del aclaramiento de Sertralina. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Sertralina no tiene efecto sobre la acción beta-bloqueante del atenolol. No se ha observado interacción con digoxina. La posibilidad de interacciones farmacodinámicas con fármacos que aumenten el riesgo de hemorragias como anticoagulantes, derivados del ácido salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) debería tenerse en consideración al administrarse de forma concomitante con ISRS debido al aumento del riesgo de hemorragias. Warfarina. La coadministración con warfarina disminuyó un poco el incremento, aunque estadísticamente significativo, del tiempo de protrombina. Por consiguiente, debe controlarse cuidadosamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o se intermite el tratamiento con Sertralina. (Ver Apartado 4.8 Efectos Secundarios). Fármacos metabolizados por el Citocromo P450 (CYP) 2D6. Existen diferencias entre los antidepressivos en el grado de inhibición clínicamente importante de aquellos fármacos metabolizados por el isoenzima CYP 2D6. La administración crónica de Sertralina mostró una elevación mínima de los niveles plasmáticos de la desipramina en el estado estable (un marcador de la actividad enzimática del isoenzima CYP 2D6). Fármacos metabolizados por otros enzimas CYP. La administración crónica de 200 mg/día de Sertralina no inhibe la 6- β -hidroxilación de los fármacos usados para el tratamiento de la depresión como el metilfenidato y el clonidina, ni tampoco altera la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el uso de maquinaria; el paciente debe ser advertido al respecto. Reacciones adversas: Los efectos secundarios que aparecieron con una frecuencia significativamente mayor que con placebo fueron: náuseas, diarreas, heces blandas, anorexia, dispepsia, temblor, mareos, insomnio, somnolencia, incremento de la sudoración, sequedad de boca y disfunción sexual masculina (principalmente eyaculación retardada). Se han comunicado casos (que pueden no tener una relación causal con el fármaco) de: vómitos, dolor abdominal, trastornos del movimiento (tales como síntomas extrapiramidales y anomalias de la marcha), convulsiones, irregularidades de la menstruación, hiperproliferación, glaucoma, eritema (incluyendo eritema poco frecuente de eritema multiforme) y, rara vez, pancreatitis y acontecimientos hepáticos graves (incluyendo hepatitis, ictericia e insuficiencia hepática). Se han comunicado con poca frecuencia casos de reacciones por retirada. Los síntomas asociados con la retirada de Sertralina incluyen agitación, ansiedad, mareos, cefalea, náusea y parestesia. La mayoría de las reacciones por retirada son leves y autolimitadas. Como con otros antidepressivos, los siguientes acontecimientos adversos se han comunicado con poca frecuencia y no pueden distinguirse de los antecedentes naturales de la enfermedad subyacente: parestesia, hipostesia, síntomas depresivos, alucinaciones, reacciones agresivas, agitación, ansiedad, y psicosis. Con muy poca frecuencia (0,8%) se han comunicado elevaciones asimétricas de las transaminasas séricas (SGOT y SGPT), asociadas a la administración de Sertralina. Las alteraciones elevaron normalmente en las primeras nueve semanas del tratamiento y desaparecieron rápidamente tras la interrupción del mismo. Excitacionismo del mismo. Excitacionismo de los síntomas de hipertensión que fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con Sertralina. Algunos casos se debieron posiblemente al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La mayoría de los casos se observaron en pacientes ancianos, y en pacientes que estaban recibiendo diuréticos u otras medicaciones. Se han comunicado casos excepcionales de alteración de la función plaquetaria, hemorragias anormales (tales como equimosis, epistaxis, hemorragias gastrointestinales, o hematuria, hemorragia vaginal u otras hemorragias en la piel o mucosas), leucopenia, purpura y trombocitopenia y/o resultados clínicos de laboratorio anormales en pacientes que tomaban Sertralina. Si bien ha habido informes de hemorragias o purpuras anormales en varios pacientes que tomaban Sertralina, no está claro que Sertralina tuviera un papel causal. El perfil de efectos secundarios comúnmente observado en pacientes con TOC fue similar al observado en pacientes con depresión. Sobredosis: BESITRAN® (Sertralina) tiene un amplio margen de seguridad en el caso de sobredosificación. No se han comunicado secuelas graves después de una sobredosis única de Sertralina de hasta 8 g. Aunque no se han comunicado muertes cuando Sertralina fue administrada sola, sí se han comunicado fallecimientos en casos en que se tomaron sobredosis de Sertralina en asociación con otros fármacos y/o alcohol. Por consiguiente, todos los casos de sobredosis deben ser tratados de forma agresiva. No existe tratamiento específico y tampoco antidotos específicos para Sertralina. Se debe establecer y mantener la vía aérea, asegurar una oxigenación adecuada y ventilación. El carbón activado que puede utilizarse con Sorbitol, puede ser casi o más eficaz que la emesis o lavado gástrico, y debe considerarse como tratamiento de la sobredosis. Se recomienda la monitorización cardíaca y de las signos vitales (junto con medicaciones de apoyo y simpatomiméticas). Debido al gran volumen de distribución de Sertralina, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la plasmaféresis sean beneficiosas. Lista de excipientes: Cada comprimido contiene como excipiente: Fosfato cálcico dibásico, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, almidón glicolato sódico, estearato magnésico, hidroxipropil metil celulosa, polietilén glicol, polisorbato, dióxido de titanio (E171). El líquido concentrado para uso oral contiene como excipientes: Glicerol (E-422), etanol (150,7 mg), levomentol, butilhidroxitolueno (E-321). Incompatibilidades: BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral debe diluirse en agua antes de su uso. Período de validez: 4 años para los comprimidos de BESITRAN®, 2 años para el líquido concentrado para uso oral de BESITRAN®. Precauciones especiales de conservación: Conservar en lugar seco y a temperatura inferior a 30°C. Instrucciones de manipulación: BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral contiene 20 mg/ml de Sertralina y debe ser diluido antes de su uso. Utilice el cuentagotas que se proporciona para recoger la cantidad requerida de líquido concentrado y dilúilo en 120 ml (un vaso) de agua. No mezcle BESITRAN® Líquido Concentrado para Uso Oral en un líquido diferente del agua. La dosis debe tomarse inmediatamente después de prepararlo; no la prepare con antelación. A veces la mezcla puede parecer ligeramente turbia; esto es normal. Presentación y PVP (IVA): BESITRAN® 50 mg envase con 30 comprimidos, 31,99 euros (IVA). BESITRAN® 100 mg envase con 30 comprimidos, 47,68 euros (IVA). BESITRAN® 20 mg/ml, líquido concentrado para uso oral, 27,65 euros (IVA). Con receta médica. Especialidad reembolsable por los Organismos de la Seguridad Social. Aparatado registrado. Consulte la ficha técnica completa del producto antes de prescribir. Para más información, dirigirse a Laboratorios PFIZER, S.A. Avda de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 - Alcobendas (Madrid).



BESITRAN[®]

SERTRALINA

Equilibrio

necesario

EFICACIA

100 mg

SEGURIDAD

Pfizer

Pfizer

LA VIDA POR DELANTE

Avda. Europa, 20 B.
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)