

## Riesgo de placebo activo inadvertido en estudios aleatorizados: una causa subestimada de inconsistencia

LUCAS SAN MIGUEL, HUGO N. CATALANO

Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

E-mail: hugo.catalano@usal.edu.ar

El proceso de aleatorización en un ensayo clínico implica la creación de dos poblaciones con pronósticos comparables<sup>1</sup>. Esto significa una distribución balanceada de factores pronósticos, que pueden ser previamente conocidos, como factores de riesgo cardiovascular en el caso de desenlaces cardiovasculares, o desconocidos. Los factores pronósticos desconocidos se refieren a variables que pueden o no influir en la aparición del resultado medido y no se conocen antes del ensayo.

### Diferencias en los desenlaces

Para atribuir confiablemente la diferencia en los desenlaces entre dos poblaciones a la intervención evaluada en lugar de a una distribución desbalanceada de otras variables pronósticas, deben cumplirse los siguientes criterios: 1) enmascaramiento de la asignación de la aleatorización, 2) cegamiento, 3) análisis según aleatorización (antiguamente referido como análisis por intención de tratar), 4) seguimiento completo, 5) falta de suspensión temprana del estudio por beneficio evidenciado en la intervención. El incumplimiento de tan sólo uno de estos criterios, podría llevar a una sobreestimación del efecto de la intervención de hasta el 30%<sup>2-4</sup>.

### Placebos

Los placebos se definen como sustancias inertes sin actividad farmacológica. Utilizarlos adecuadamente como comparadores en estudios aleatorizados es esencial para cumplir con los dos primeros criterios<sup>5</sup>.

El enmascaramiento de la asignación se refiere a procedimientos diseñados para evitar que tanto la persona que asigna el tratamiento como el paciente sepan a qué grupo se está asignando al participante. Un cegamiento adecuado se refiere a procedimientos destinados a impedir que los pacientes, cuidadores, adjudicadores de eventos, los que registran eventos y los que procesan metodológicamente el ensayo conozcan qué intervención recibió cada rama de la investigación. Estos procedimientos a menudo involucran la aleatorización centralizada, numeración secuencial de la medicación y garantizar la apariencia idéntica entre la intervención y el placebo.

### Condiciones esenciales

Por lo expuesto podemos deducir que el placebo de un estudio aleatorizado debe cumplir dos condiciones esenciales: 1) tener un efecto neutro en los resultados medidos y 2) ser indistinguible de la intervención.

Para cumplir ambas condiciones, podríamos esperar que el placebo replique fielmente la composición del producto de referencia (una formulación que siempre es bien conocida) a excepción del principio activo. Esto asegura el cumplimiento de nuestra primera condición.

Pero ¿qué sucedería si la ausencia del ingrediente activo resultara en un cambio en la apariencia u otra característica del placebo que lo hiciera fácilmente distinguible de la intervención? En ese caso, para cumplir con un cegamiento adecuado y reducir el riesgo de sesgo,

deberíamos agregar al placebo alguna sustancia que imite las características perceptibles del ingrediente activo.

### Pregunta inquietante

Esto nos lleva a un interrogante más inquietante ¿Qué sucedería si al adicionar al placebo componentes que imiten el principio activo este dejara de tener efecto neutro sobre los desenlaces? ¿Podríamos detectarlo fácilmente? Veámoslo en un ejemplo.

En el año 2019 se publicó el estudio REDUCE-IT<sup>6</sup>. En este estudio aleatorizado cuyo comparador fue placebo, se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus que recibían tratamiento con estatinas y tenían triglicéridos en ayunas de 135 a 499 mg/dL. La rama intervención recibió 2 gramos de ácido etil-eicosapentaenoico (EPA). En la rama control, el placebo utilizado contenía aceite mineral para imitar el color y la consistencia del EPA. El estudio evaluó la incidencia de un resultado combinado de eventos cardiovasculares, evidenciando luego de 4.9 años de seguimiento una diferencia de casi 5% en términos absolutos a favor de la rama intervención (17.2% vs. 22.0%. HR 0.75 IC 95% 0.68 a 0.83;  $p < 0.001$ ).

Estos resultados sorprendieron a los investigadores, tanto por la inconsistencia con estudios previos con otros omega-3, como por la presencia de un beneficio mayor al esperado por los cambios en los niveles de triglicéridos observados<sup>7</sup>.

Para dirimir este interrogante se esperaron los resultados del estudio STRENGTH que fue publicado en 2020<sup>8</sup>. En este estudio se probó una combinación de dos omega 3 (EPA 75% y DHA 25%) frente a un placebo de composición diferente al utilizado en el REDUCE IT (aceite de maíz en lugar de aceite mineral), no evidenciándose diferencias significativas en el combinado de eventos cardiovasculares luego 3.5 años de seguimiento.

Un año más tarde, Takahito Doi y colaboradores publicaron un análisis basado en un estudio de cohortes que imitaba los diseños del REDUCE-IT y el STRENGTH<sup>9</sup>.

Al combinar los cambios en los niveles de triglicéridos, LDL y proteína C reactiva observados en los grupos con aceite activo y los respectivos placebos de los estudios originales, estimaron

los *hazard ratios* del combinado de eventos cardiovasculares para todas las ramas. Concluyeron que la inconsistencia entre ambos estudios podía explicarse en parte por los diferentes efectos de los comparadores (aceite mineral vs. maíz). Estos hallazgos se deberían concretamente a un efecto del aceite mineral utilizado en el REDUCE-IT sobre la absorción intestinal de las estatinas, reflejado en un aumento del LDL del 10.9% en la rama control durante el desarrollo del estudio.

### Mecanismo de exageración del efecto de una intervención

Este ejemplo sirve para ilustrar un mecanismo poco descrito de exageración del efecto de una intervención y la dificultad que implica su detección sistemática.

Para los autores que realizan revisiones sistemáticas sería de utilidad reconocer este fenómeno como una causa potencial de inconsistencia entre resultados de ensayos clínicos y que sugerimos incorporar como “riesgo de placebo activo inadvertido” a la valoración del riesgo de sesgo.

### Revelar el fenómeno

Para revelar este fenómeno, proponemos, que quienes realizan la evaluación del riesgo de sesgo de un ensayo con placebo como comparador, se planteen tres preguntas:

1. ¿Existiría potencialmente alguna diferencia entre la composición del placebo y la intervención además del principio activo?
2. ¿Es el efecto observado consistente con nuestro conocimiento previo?
3. ¿Es el efecto observado consistente con el demostrado en otros estudios similares?

### Comentario final

En una revisión sistemática reciente realizada por Cochrane, Laursen y colaboradores no encontraron diferencias entre el uso de placebos activos y placebos estándar<sup>10</sup>. Sin embargo, definieron placebo activo como cualquier intervención diseñada para imitar los efectos perceptibles no terapéuticos de una intervención experimental (por ejemplo, efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos), mientras que un placebo estándar se consideraba cualquier intervención diseñada para imitar solamente las propiedades externas de la intervención experimental. Este

análisis no aborda nuestra preocupación, ya que el problema de un placebo activo inadvertido es el que es definido como un placebo estándar por los autores del estudio en cuestión.

Por lo tanto, futuras revisiones deberían dilucidar si el fenómeno descrito es excepcional y de escasa repercusión, o si se trata de un hecho frecuente y subestimado.

## Bibliografía

1. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: MR000012.
2. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336: 601-5.
3. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009; 339: 679-83.
4. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303: 1180-7.
5. Placebos and blinding in randomized controlled cancer clinical trials for drug and biological products guidance for industry. *FDA* 2019; 8: 1-3.
6. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.
7. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. *N Engl J Med* 2019; 380: 89-90.
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 2268-80.
9. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J* 2021; 42: 4807-17.
10. Laursen DRT, Nejtgaard CH, Bjørkedal E, et al. Impact of active placebo controls on estimated drug effects in randomised trials: a systematic review of trials with both active placebo and standard placebo. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 3: MR000055.