



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Tasas de respuesta y de remisión placebo en los ensayos aleatorios de tratamiento de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerosa (Revisión)

Jairath V, Zou GY, Parker CE, MacDonald JK, AlAmeel T, Al Beshir M, Almadi MA, Al-Taweel T, Atkinson NSS, Biswas S, Chapman T, Dulai PS, Glaire MA, Hoekman DR, Koutsoumpas A, Minas E, Mosli MH, Samaan M, Khanna R, Travis S, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG

Jairath V, Zou GY, Parker CE, MacDonald JK, AlAmeel T, Al Beshir M, Almadi MA, Al-Taweel T, Atkinson NSS, Biswas S, Chapman T, Dulai PS, Glaire MA, Hoekman DR, Koutsoumpas A, Minas E, Mosli MH, Samaan M, Khanna R, Travis S, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG.

Placebo response and remission rates in randomised trials of induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (Tasas de respuesta y de remisión placebo en los ensayos aleatorios de tratamiento de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerosa).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011572.

DOI: [10.1002/14651858.CD011572.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011572.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Tasas de respuesta y de remisión placebo en los ensayos aleatorios de tratamiento de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerosa

Vipul Jairath^{1,2,3}, GY Zou^{2,3}, Claire E Parker², John K MacDonald^{1,4}, Turki AlAmeel⁵, Mohammad Al Beshir⁵, Majid A Almadi^{6,7}, Talal Al-Taweel⁸, Nathan SS Atkinson⁹, Sujata Biswas¹⁰, Thomas Chapman¹¹, Parambir S Dulai¹², Mark A Glaire¹³, Daniël R Hoekman¹⁴, Andreas Koutsoumpas⁹, Elizabeth Minas¹⁵, Mahmoud H Mosli¹⁶, Mark Samaan¹⁴, Reena Khanna^{1,2}, Simon Travis¹⁷, Geert D'Haens^{14,18}, William J Sandborn^{19,20}, Brian G Feagan^{1,2,3,4}

¹Department of Medicine, University of Western Ontario, London, Canada. ²Robarts Clinical Trials, London, Canada. ³Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, London, Canada. ⁴Cochrane IBD Group, Robarts Clinical Trials, London, Canada. ⁵Department of Medicine, King Fahad Specialist Hospital-Dammam, Dammam, Saudi Arabia. ⁶Division of Gastroenterology, King Khalid University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. ⁷King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. ⁸Mubarak Al-Kabeer Hospital, Jabriyah, Kuwait. ⁹Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. ¹⁰Translational Gastroenterology Unit, Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Oxford, UK. ¹¹Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. ¹²University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ¹³John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. ¹⁴Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands. ¹⁵Wexham Park Hospital, Slough, UK. ¹⁶King Abdulaziz University Hospital, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. ¹⁷Translational Gastroenterology Unit, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. ¹⁸Robarts Clinical Trials, Amsterdam, Netherlands. ¹⁹Division of Gastroenterology, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA. ²⁰Robarts Clinical Trials, San Diego, CA, USA

Contacto: Vipul Jairath, Department of Medicine, University of Western Ontario, London, ON, Canada. vipul.jairath@robartsinc.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de EII.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 9, 2017.

Referencia: Jairath V, Zou GY, Parker CE, MacDonald JK, AlAmeel T, Al Beshir M, Almadi MA, Al-Taweel T, Atkinson NSS, Biswas S, Chapman T, Dulai PS, Glaire MA, Hoekman DR, Koutsoumpas A, Minas E, Mosli MH, Samaan M, Khanna R, Travis S, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG. Placebo response and remission rates in randomised trials of induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (Tasas de respuesta y de remisión placebo en los ensayos aleatorios de tratamiento de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerosa). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD011572. DOI: [10.1002/14651858.CD011572.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011572.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Es importante disminuir las tasas placebo en los ensayos controlados aleatorios (ECA) para detectar de forma eficiente las diferencias del tratamiento entre las intervenciones. Históricamente se han observado altas tasas placebo en los ensayos clínicos de colitis ulcerosa (CU). Una mejor comprensión de los factores que influyen en las tasas placebo puede dar lugar a un diseño de ensayos clínicos basado más en el conocimiento.

Objetivos

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis para evaluar las tasas de respuesta y de remisión placebo en ECA que evaluaron tratamientos para la CU en pacientes adultos.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en bases de datos electrónicas (es decir, MEDLINE, EMBASE y CENTRAL) desde su inicio hasta 1 marzo 2017, sin aplicar restricciones de idioma. También se buscó de forma manual en las listas de referencias y las actas de congresos de las principales reuniones de gastroenterología para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

Fueron elegibles los ECA controlados con placebo en pacientes adultos con CU tratados con corticosteroides, aminosalicilatos, inmunosupresores o productos biológicos, siempre que el reclutamiento y la evaluación de los resultados se realizara mediante el Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) o la Mayo Clinic Score. La duración mínima de los ensayos fue dos semanas para los ensayos de inducción y cuatro meses para los ensayos de mantenimiento.

Obtención y análisis de los datos

Pares de autores determinaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios y extrajeron los datos, y cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso. Los resultados de interés incluyeron la proporción de pacientes con respuesta clínica y remisión. También se registraron características de los ensayos como el diseño, las características demográficas de los participantes, los antecedentes de enfermedad y las intervenciones, así como los criterios de reclutamiento y evaluación. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. Las tasas agrupadas de respuesta y de remisión placebo y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) se calcularon mediante un modelo binomial normal para las proporciones. Los estudios de inducción de la remisión y de mantenimiento se agruparon por separado. La repercusión de las características a nivel de estudio sobre las tasas de respuesta y de remisión placebo se investigó mediante análisis de metarregresión de efectos mixtos con los logits de las tasas de eventos como las variables de resultado. La evaluación de las tasas placebo agrupadas con el transcurso del tiempo se realizó mediante un metanálisis acumulativo según la fecha de publicación. Se estimó el sesgo de publicación usando gráficos en embudo (funnel plots).

Resultados principales

El proceso de revisión identificó 61 estudios incluidos que abarcaron 58 fases de inducción (5111 pacientes asignados al azar a placebo) y 12 fases de mantenimiento (1579 pacientes asignados al azar a placebo). En los ensayos de inducción, la estimación agrupada de la respuesta placebo fue del 33% (IC del 95%: 30% al 36%), mientras la estimación agrupada de la remisión placebo fue del 12% (IC del 95%: 9% a 15%). En los ensayos de mantenimiento, la estimación agrupada de la respuesta placebo fue del 23% (IC del 95%: 19% al 28%), mientras la estimación agrupada de la remisión placebo fue del 17% (IC del 95%: 10% a 27%).

Los estudios que reclutaron a pacientes con enfermedad más activa confirmada objetivamente por endoscopia se asociaron con tasas significativamente inferiores de remisión y de respuesta placebo que los ensayos que reclutaron a pacientes con una enfermedad menos activa (27% versus 4%, OR 2,60; IC del 95%: 1,25 a 5,42; $p = 0,01$ para la subpuntuación endoscópica con el UCDAI ≥ 1 versus ≥ 2 para la remisión; y 27% versus 4%, OR 1,70; IC del 95%: 1,02 a 2,82; $p = 0,02$ para la subpuntuación endoscópica con el UCDAI mayor o igual a 1 versus mayor o igual a 2 para la respuesta). Con respecto a la clase de fármaco, las tasas de respuesta y de remisión placebo más bajas se observaron en los ensayos que evaluaron los corticosteroides (23%; IC del 95%: 19% al 29%, y 5%; IC del 95%: 2% al 11%, respectivamente). (35%; IC del 95%: 30% al 41%), mientras los ensayos que evaluaron los aminosalicilatos tuvieron la tasa de remisión placebo más alta (18%; IC del 95%: 12% al 24%). Una duración de la enfermedad mayor de cinco años antes del reclutamiento se asoció con una tasa de respuesta placebo significativamente inferior en comparación con la duración de la enfermedad menor o igual a cinco años (29% versus 47%, respectivamente; OR 0,54; IC del 95%: 0,32 a 0,92; $P = 0,02$). El requisito de una puntuación mínima de hemorragia rectal para la elegibilidad para el estudio se asoció con una mayor tasa de respuesta placebo en comparación con los estudios que no utilizaron la hemorragia rectal para la elegibilidad para el ensayo (37% versus 32%, respectivamente; OR 1,70; IC del 95%: 1,02 a 2,82; $P = 0,02$). Finalmente, se encontró que el punto temporal de la evaluación primaria de resultado se asoció de forma significativa con tasas de remisión placebo, de tal manera que cada incremento semanal en la evaluación de las variables de evaluación se asoció con un aumento del 6% en la tasa de remisión placebo (OR 1,06; IC del 95%: 1,02 a 1,10; $P = 0,01$).

El metanálisis acumulativo indicó un aumento consistente en la tasa de respuesta placebo desde 1987 hasta 2007 (del 13% al 33%), aunque las tasas han permanecido constantes desde 2008 hasta 2015 (32% al 34%). De igual manera, las tasas de remisión placebo aumentaron desde 1987 hasta 2007 (5% al 14%), pero han permanecido constantes desde 2008 hasta 2015 (12% al 14%). Con la metarregresión, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones puntuales desde 1987 hasta 2007 y desde 2008 hasta 2015 para la respuesta ($p = 0,81$) y la remisión ($P = 0,32$).

Conclusiones de los autores

Las tasas de respuesta y de remisión placebo varían según la gravedad endoscópica de la enfermedad y la puntuación de hemorragia rectal al ingreso al ensayo, la clase de agente, la duración de la enfermedad y el punto temporal al cual se mide el resultado primario. Estas observaciones tienen implicaciones importantes para el diseño y la realización de ensayos clínicos futuros sobre la CU y ayudarían a los investigadores a diseñar los ensayos, determinar los tamaños necesarios de la muestra y también proporcionan información útil acerca de las características del diseño de los ensayos que se deben considerar cuando se planifican nuevos ensayos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tasas de respuesta y de remisión placebo en los ensayos aleatorios de tratamiento de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerosa

¿Qué es la colitis ulcerosa?

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica recurrente que afecta generalmente al intestino grueso (colon). Los síntomas incluyen dolor abdominal, urgencia para evacuar las heces, diarrea sanguinolenta, pérdida de peso y fatiga. Cuando los síntomas cesan, se considera que los pacientes están en remisión. Por lo general, los ensayos clínicos sobre la CU están diseñados para evaluar si un tratamiento farmacológico produce una respuesta clínica (una mejoría de los síntomas de la enfermedad) o remisión (habitualmente medida en el transcurso de las ocho semanas de tratamiento) o ayuda a mantener una respuesta clínica o remisión durante un período más prolongado (habitualmente medido después de un año de tratamiento).

¿Qué es el efecto placebo?

El efecto placebo ocurre cuando un paciente presenta una mejoría real o percibe una mejoría en la salud después de recibir un tratamiento simulado (no activo). Los factores que influyen en lo anterior no se comprenden completamente pero se pueden deber al efecto psicológico de recibir tratamiento, en lugar de al tratamiento mismo. La comprensión del tamaño del efecto placebo y los factores que influyen es importante, porque la tasa de respuesta placebo se utiliza para calcular el número de pacientes que se necesita para diseñar un ensayo clínico de un tratamiento farmacológico nuevo. En condiciones ideales, cuando se diseña un ensayo clínico los investigadores intentan disminuir el tamaño del efecto placebo para detectar mejor la verdadera diferencia entre el fármaco activo y el tratamiento simulado con el número mínimo de pacientes. Lo anterior significa que los ensayos clínicos, que son costosos de realizar, se podrían diseñar con menos números de pacientes, mayor eficiencia, menor costo y, por último, proporcionarían fármacos nuevos a los pacientes de forma más rápida.

¿Qué examinaron los investigadores?

Los investigadores examinaron los ensayos aleatorios controlados con placebo publicados sobre la CU que utilizaron varias clases de fármacos para cuantificar en general las tasas de respuesta placebo, y cómo estas tasas de respuesta han evolucionado con el transcurso del tiempo. También investigaron cómo los factores relacionados con el diseño del estudio, los participantes, los tratamientos o los resultados influyeron en las tasas de respuesta placebo en los ensayos de CU. Se buscó en la literatura médica y se analizó hasta el 1 de marzo de 2017.

¿Qué encontraron los investigadores?

Se incluyeron 61 ensayos que evaluaron 58 fases de inducción (5111 pacientes asignados al azar a placebo) y 12 fases de mantenimiento (1579 pacientes asignados al azar a placebo). Los investigadores encontraron que las tasas de respuesta y de remisión placebo variaron según la clase de fármaco evaluado, y las tasas de respuesta placebo más altas se observaron con los fármacos biológicos (fármacos diseñados genéticamente a partir de microorganismos vivos). Las tasas de remisión placebo más altas se observaron en los ensayos que evaluaron los aminosalicilatos (un tipo de fármaco antiinflamatorio). Las tasas de respuesta y de remisión placebo más bajas se observaron en los ensayos que evaluaron los corticosteroides (fármacos que suprimen la inflamación y la inmunidad). El requisito de una puntuación mínima de hemorragia rectal para la elegibilidad para el estudio se asoció con una mayor tasa de respuesta placebo en comparación con los estudios que no utilizaron la hemorragia rectal para la elegibilidad para el ensayo. Se encontró que el punto temporal de la evaluación primaria de resultado se asoció de forma significativa con tasas de remisión placebo, de manera que cada incremento semanal en la evaluación de las variables de evaluación se asoció con un aumento en la tasa de remisión placebo. Hubo algunas características del diseño de los ensayos que se asociaron con tasas de respuesta y de remisión placebo inferiores. Un resultado clave fue que los ensayos que reclutaron a pacientes con enfermedad endoscópica más grave (es decir, inflamación del colon confirmada por colonoscopia) al ingreso al ensayo se asociaron con tasas de respuesta y de remisión placebo inferiores, lo que corrobora la importancia de asegurar objetivamente que los pacientes reclutados en los ensayos de CU tengan una gravedad suficiente de la enfermedad. Una duración de la enfermedad mayor de cinco años antes del reclutamiento en el ensayo se asoció con una tasa de respuesta placebo significativamente inferior en comparación con una duración de la enfermedad menor o igual a cinco años. Los investigadores también encontraron que las tasas de respuesta placebo han permanecido estables desde 2008 hasta 2015.

En conclusión, las tasas de respuesta y de remisión placebo varían según la gravedad de la enfermedad endoscópica y la puntuación de hemorragia rectal al ingreso al ensayo, la clase de fármaco, la duración de la enfermedad y el punto temporal al cual se midió el resultado primario. Los resultados generales ayudarán a los investigadores que realizan ensayos a diseñar los estudios y determinar el número de pacientes requeridos para los ensayos planificados, además de proporcionar información útil acerca de las características del diseño de los ensayos que se deben considerar al planificar nuevos ensayos.