

Fundación para la Ética y la Calidad en la Investigación Clínica en Latinoamérica

## Comité Ejecutivo de FECICLA

Presidente

*Dr. Pablo Mario Bazerque*

Secretario

*Dr. Ezequiel Klimovsky*

Tesorera

*Srta. Paula Haigazian*

Vocal

*Dr. Ignacio Maglio*

Coordinadora de la Comisión  
de Publicaciones

*Dra. Ingrid Strusberg*

Coordinador de la Comisión  
de Asuntos regulatorios

*Dr. Damián Del Percio*

Coordinadora de la Comisión  
de Capacitación

*Farm. Mónica Viard*

Coordinador de la Comisión  
de Relaciones Institucionales  
y Difusión

*Dr. Marcelo Halac*

Coordinadora de la Comisión  
de Certificación

*Dra. María Mastruzzo*

Coordinadora de la Comisión  
de Jornadas y Eventos

*Dra. Clelia Magaril*

Coordinador de la  
Comisión de Recursos

*Bioq. Oscar Podestá*

Contacto:

[www.fecicla.org](http://www.fecicla.org)

[feciclareport@fecicla.org](mailto:feciclareport@fecicla.org)

Tel.Fax: 011-49541286

## Sumario

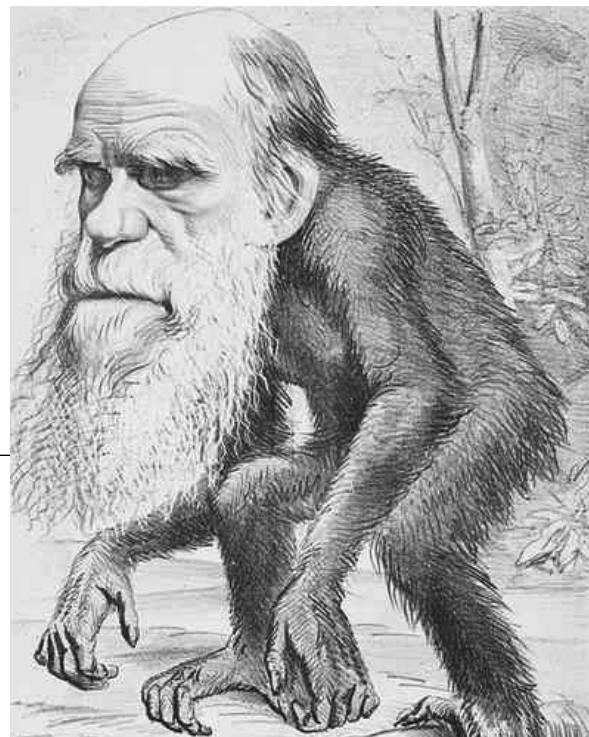
### EDITORIAL

DR. PABLO BAZERQUE

### Actualización en Metodología

Ensayos clínicos,  
probabilidades, estadística,  
prejuicios y falacias

DR. PABLO BAZERQUE



### Actualización en Conducción de ensayos

Guía práctica para la reducción de la respuesta al placebo en ensayos clínicos de antidepressivos desde la perspectiva del staff del centro y los sujetos participantes.

DR. PEDRO RAFAEL GARGOLOFF,

DR. PEDRO DAMIAN GARGOLOFF, DRA. JANET B.W WILLIAMS.

### Salutación por los 10 años de FECICLA

DR. JAIME LAZOVSKI

¿Opina distinto? ¿Quiere que actualicemos algún tema de interés?  
Envíenos sus propuestas y comentarios a [feciclareport@fecicla.org](mailto:feciclareport@fecicla.org)

## EDITORIAL

### DR. PABLO BAZERQUE

Presidente de FECICLA

**F**ECICLA es una organización sin fines de lucro, cuyo propósito, es fomentar y respaldar la ética, la calidad y el rigor científico para la validez de las conclusiones en las investigaciones clínicas en todos sus aspectos, pero, fundamentalmente para el resguardo de los pacientes.

Nació hace diez años impulsada por un grupo de ex miembros de la dirección y del cuerpo de inspectores de ensayos clínicos de ANMAT, que desde ese organismo lucharon por la buena investigación clínica en América Latina, y luego buscaron la formación de una masa crítica de buenos investigadores mediante la Maestría en Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana. Tenían la idea de nuclear a aquellas personas capacitadas o con experiencia en la realización de Investigación Clínica Farmacológica relacionada con nuestra región y dispuestas a luchar por ella, y a crear un ámbito de discusión y de unión de todos los impulsores desinteresados de la buena investigación clínica en Latino América. Buscaron contribuir a brindar una visión realista de la investigación con seres humanos, alejada de mitos y fantasías, y difundir la realidad actual (y las potencialidades de crecimiento futuro) de la investigación clínica farmacológica entre los profesionales de la salud y la sociedad en general, colaborando con los gobiernos, organismos y ONGs.

Realiza su labor ofreciendo reuniones y cursos de la especialidad, y mediante esta revista FECICLA REPORT, que es una publicación "on line" en español y en inglés, que responde al espíritu primario de FECICLA: Buscar ser una revista de actualización acerca de la realidad latinoamericana en investigación clínica, en especial investigación farmacológica,

abarcando las áreas de regulaciones, ética, diseño, conducción y gerenciamiento de ensayos clínicos en la región; comunicar, compartir y discutir los conocimientos del área de la investigación clínica, como una prolongación de la tarea de aprendizaje activo. Es el fruto del enorme esfuerzo de un grupo comprometido y dedicado, del que nos sentimos orgullosos. Su primera directora ha sido la Dra. Ingrid Strusberg, quien con los miembros de la Comisión de Publicaciones realizaron la primera importante labor. Le dieron su impronta que la llevó al sorprendente interés que despertó aún en países muy alejados.

La Revista se difunde gratuitamente en su versión electrónica en sitios académicos, ONGs, agencias regulatorias, políticos, representantes sociales, medios masivos de comunicación, empresas farmacéuticas, CROs, SMOs, miembros de Comités de ética/IRBs e investigadores de todo el mundo, básicamente de la región latinoamericana, EEUU y Europa.

#### Sus propósitos han sido:

- Contribuir a brindar una visión realista de la investigación con seres humanos, alejada de mitos y fantasías entre los profesionales de la salud y la sociedad en general
- Difundir la realidad actual de la investigación clínica farmacológica en Argentina y Latinoamérica y su potencialidad
- Brindar información útil para la capacitación y formación continua de los involucrados en la temática (investigadores, monitores, miembros de Comités de ética, agencias regulatorias, etc.)
- Constituirse en un foro de intercambio de experiencias para los profesionales dedicados a la investigación

#### Y sus objetivos:

- Publicar noticias e información sobre los aspectos regulatorios de la actividad de investigación clínica
- Proveer opiniones sobre la conducción

y gerenciamiento/gestión de ensayos clínicos en la región

- Proporcionar respuestas a los lectores acerca de las distintas áreas relacionadas con la investigación clínica abarcadas por la Revista
- Resumir y difundir artículos relevantes acerca de esta temática
- Proveer información acerca de reuniones, Jornadas, Congresos, Cursos, Conferencias y Publicaciones
- Difundir trabajos originales llevados a cabo en la región.

**D**entro de la primera semana de su lanzamiento se suscribieron 28 personas fuera de Latinoamérica.

Los que leen la Revista abarcan gran variedad de profesiones, que incluyen entre otras: Analista, Assistant manager, Biotecnología, Citometría de Flujo, Clinical affairs, Clinical manager, Clinical operations, Clinical research scientist assistant, Clinical trial manager, CRA, Editor revista "Focus", Ingeniero mecánico, Legal affairs, Medical advisor. Medico, Project Leader, Scientific recruiter, Trainer. La publicación no solo llamó la atención de los lectores, sino que llovieron los ofrecimientos de colaboración. Dos portales de investigación clínica (de Australia y Estados Unidos) se ofrecieron a promocionar la revista y a darle un espacio en su sitio. Desde Inglaterra nos escribió el editor de "Clinical Research focus" para ofrecer su ayuda en cuanto a novedades y artículos. Y para nuestra mayor sorpresa, dos investigadores de India se pusieron en contacto para publicar sus trabajos.

Si bien se esperaba un estreno exitoso, no habíamos imaginado la amplitud del impacto que este material ha tenido. Seguimos trabajando con el impulso del principio e invitamos a la adhesión de nuevos miembros de FECICLA para poder continuar y ampliar nuestra labor en favor de la buena investigación clínica en América Latina.

## ACTUALIZACION EN METODOLOGÍA

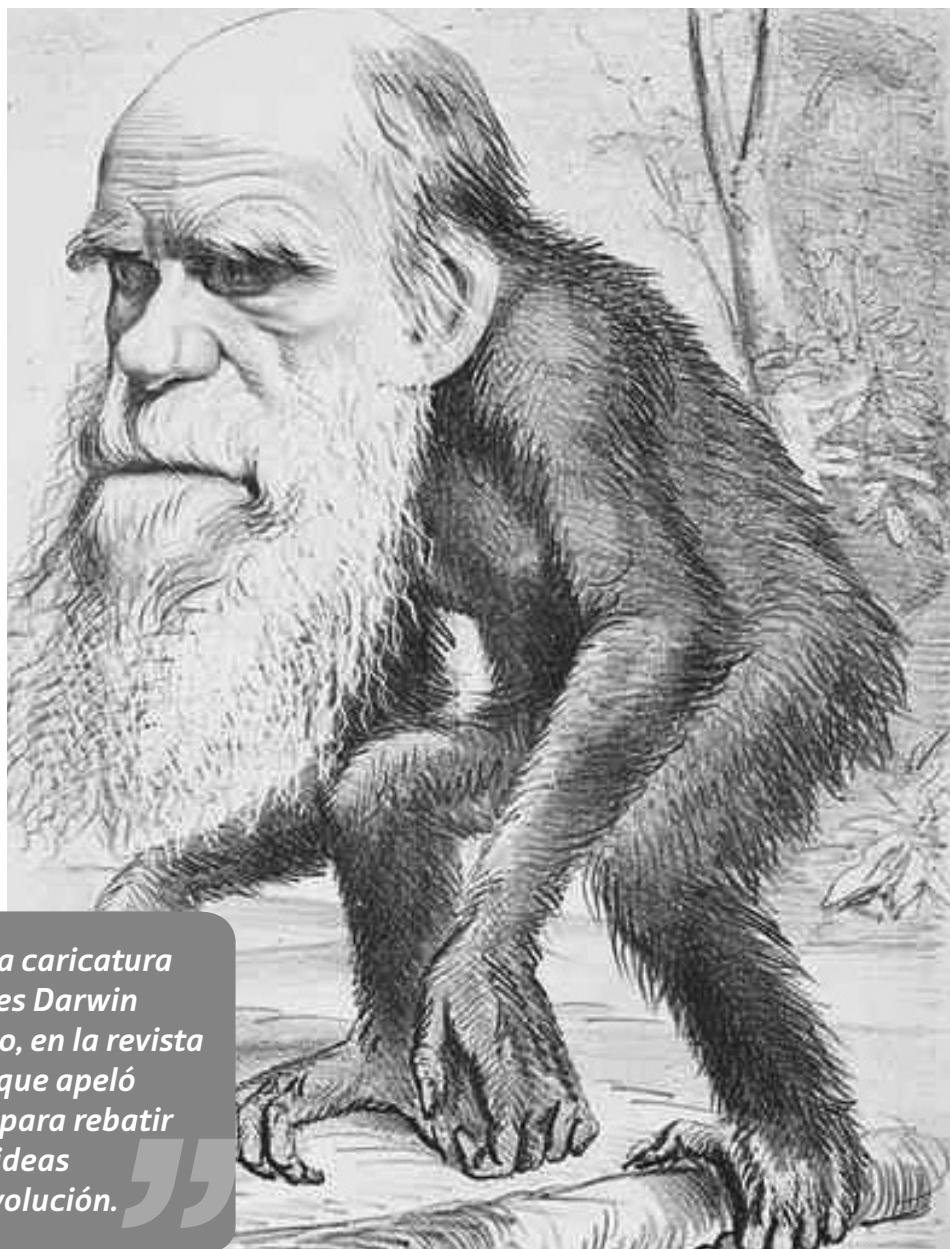
# Ensayos clínicos, probabilidades, estadística, prejuicios y falacias.

DR. PABLO BAZERQUE

**E**l cálculo de probabilidades es una herramienta indispensable para validar los ensayos clínicos. En primer lugar para el ensayo mismo y luego para la validez externa, es decir, para trasladar los resultados a la población, que nos procurará la innovación de la tecnología que se usa en la atención de los enfermos para mejorar su salud. Son varios pasos para el nuevo conocimiento que conviene analizar críticamente.

En primer lugar es útil profundizar el concepto mismo de probabilidad, y su papel para acotar los nuevos conocimientos. Actualmente se distinguen dos tipos de cálculo de probabilidades. Una es llamada subjetiva, porque no incluye resultados de hechos observables por otros, intersubjetivos. Es, por ejemplo, establecer que si un hecho tendrá dos resultados posibles y parecen igualmente probables, la probabilidad de cada uno será 0,5 o sea del 50%. Es el caso clásico de revolear una moneda, que parece no deformada, y calcular que hay un 50% de probabilidades de que salga cara y otro tanto de que salga seca. O arrojar un dado, que suponemos no cargado y adjudicar 1/6 de probabilidades a cada número.

La otra es la probabilidad objetiva, que obtenemos revolean-



*Es clásica la caricatura de Charles Darwin como un simio, en la revista Hornet, que apeló al ridículo, para rebatir las ideas de la evolución.*

do la moneda la suficiente cantidad de veces como para tener una frecuencia relativa de ambas posibilidades. Es propia de las cosas y debemos calcularla mediante experimentos. Actualmente esta probabilidad objetiva se toma como una condición de los objetos que se puede medir *solamente* con experimentos. Es decir que el azar sería una propiedad de las cosas con categoría semejante a la materia y la energía. Los filósofos dicen que tendría categoría ontológica. Esto hace que cuando no podemos verificarlo directa o indirectamente con nuestros sentidos, como ocurre con las cosas demasiado pequeñas, en el caso de la física cuántica, solo nos queda la parte subjetiva para apreciar algo azaroso, por lo que no tendremos una precisión sino solo una probabilidad, de la posición o a la velocidad de las partículas subatómicas. Esta nueva comprensión de la física hizo que la incertidumbre, el azar y la probabilidad nos dieran una nueva visión del mundo, obligándonos a revisar conceptos fundamentales.

Estas consideraciones nos ayudan a ubicarnos en las condiciones y los límites de nuestro conocimiento como humanos, pero, está lejos de los problemas involucrados en utilizar los resultados de los ensayos clínicos en beneficio de nuestros enfermos. Hay otras reflexiones que pueden resultar más útiles para ese conocimiento para una tecnología, un servicio, útil.

En primer lugar un ensayo, con resultados positivo para una innovación terapéutica, nos dice que rechaza en forma significativa que no haya diferencias entre el grupo experimental, es decir el que recibió la innovación, y el grupo control ¿Qué significa esto? Que esos dos grupos que constituyen una pequeña población, una muestra de ella, con una media y una determinada dispersión. Pueden no tener diferencias solamente con una probabilidad del 5% (uno de cada veinte ensayos) o menos, según el nivel de significancia que hayamos fijado. Y caben algunas observaciones hechas por Perogrullo. Generalmente tomamos en cuenta la media del grupo experimental, pero de todos los enfermos (o sanos) que recibieron la innovación solamente respondió de esa manera una pequeña proporción y otros lo hicieron menos a medida que se alejaban de ella, generalmente hacia la izquierda, o respon-

*Resulta muy útil tener en cuenta las falacias formales o lógicas, que son razonamientos incorrectos que suelen aprovecharse de los prejuicios o sesgos cognitivos para parecer correctos.*

dieron más cuando se alejaban hacia el otro lado de la curva. Naturalmente, las proporciones también disminuyen, dependiendo del grado de dispersión, a medida que se alejan de la media. Esto es importante para su aplicación a los enfermos atendidos en la fase IV y también para explicar algunos prejuicios.

Para nuestros enfermos es necesario notar algo, que se aprende con la experiencia, y es que la respuesta a la innovación puede ser muy distinta en diferentes individuos, que algunos responden menos y unos pocos no responden, y otros pueden responder más o mucho más. Que no necesariamente lo harán como el promedio.

Este fenómeno estadístico de la curva normal alimenta también muchos prejuicios que vienen de dos errores. El primero es el de *normalidad*, de considerar normales solamente a los que están cerca de la media, y anormales a los que se alejan de la misma, ya se trate del color de su piel, o de su grupo cultural, o su conducta sexual, o su estatura, etc. Si se tratara de la inteligencia Einstein sería un anormal.

El segundo es el de adjudicar a cada individuo de un grupo las propiedades promedio del mismo, cuando cada individuo debe estimarse por lo que es él mismo, no por las características o condiciones del grupo al que pertenezca. Es el viejo adagio, no hay enfermedades, sino enfermos. Además, los humanos somos una sola especie con diferencias menores entre grupos con distinta ubicación geográfica, o cultura, o etnografía. Las curvas de distribución normal de sus propiedades son siempre muy

dispersas, muy anchas, se superponen en gran medida. Se ha demostrado con mediciones reales que el ancho de la nariz de un negro africano es en promedio mayor que el de un sueco. Pero también que las curvas se superponen y que muchos suecos tienen la nariz más ancha que algunos africanos. Las mujeres son en promedio de menor estatura que los hombres, pero es una experiencia diaria que hay muchas mujeres más altas que muchos hombres.

Estas son parte de las falacias que debemos evitar en el cuidado directo de la salud.

Una falacia es un razonamiento no válido o incorrecto, pero con apariencia de razonamiento correcto. Es un razonamiento engañoso o erróneo (falaz), pero que pretende ser convincente o persuasivo. Las falacias se usan frecuentemente en artículos de opinión en los medios de comunicación y en política. También en ciencias. Pueden ser *no formales* y *formales* (o lógicas). Las consideradas hasta aquí han sido no formales, en general de ambigüedad. Pero son importantes también las de atingencia, que se producen cuando las conclusiones no tienen que ver con lo que se busca. Suelen encontrarse en algunas investigaciones científicas en que los resultados no contestan la pregunta planteada en la introducción.

Resulta muy útil tener en cuenta las falacias formales o lógicas, que son razonamientos incorrectos que suelen aprovecharse de los prejuicios o sesgos cognitivos para parecer correctos. A veces, se cambia el error inconsciente o involuntario por una manipulación deliberada. Son muy interesantes porque se pueden cometer en el ejercicio del cuidado de la salud, pero abundan en la política y los medios de difusión. Tiene nombres latinos, pero eso no les quita actualidad. Son ejemplos.

**Falacia ad hominem** (descalificación del oponente). Consiste en replicar al argumento atacando o dirigiéndose, descalificando, a la persona que realiza el argumento más que al razonamiento mismo. Sacan a relucir sus trapos sucios, o carpetas (el carpetazo) con sus antecedentes. Por ejemplo, *dices que este hombre es inocente pero no puedes ser creíble porque tú también eres un criminal*. Es clásica la caricatura de Charles Darwin como un simio, en la revista

Hornet, que apeló al ridículo, para rebatir las ideas de la evolución. Pero, sobran los ejemplos en los debates políticos. Si este argumento fuera real bastaría con hacerle decir verdades a un loco o un perverso para negarlas.

**Falacia ad verecundiam.** Basa la veracidad o falsedad de una afirmación en la autoridad, fama, prestigio, conocimiento o posición de la persona que la realiza. Casi todos las hemos recibido cuando niños. Y muchos como reclutas. Es así porque lo digo yo. Pero también en la vieja escuela de medicina es así porque lo dice el gran maestro. Es contrario al espíritu de la ciencia.

**Falacia ad populum.** Una proposición debe ser verdadera porque muchas personas lo creen así. Por ejemplo, negar a Dios porque la mayoría de los científicos son ateos; o afirmarlo porque millones de personas creen en Él. Tantas moscas no pueden equivocarse en que debe ser bueno comer excrementos. Las verdades se demuestran, no se someten a votación. Y el medicamento que curó a parientes o vecinos no necesariamente es bueno para nosotros.

**Falacia ad ignorantiam** se alega que no existe evidencia o prueba de lo contrario. Los robos no existe porque a mí no me robaron. Es usada con frecuen-

cia, como otras, por Homero Simpson. **Falacia argumentum ad logicam.** Cuando el médico le dice que su pierna derecha le duele debido a su avanzada edad, y el enfermo le responde que no es posible porque la otra pierna tiene la misma edad y no le duele.

**Falacia argumentum ad antiquetatum** o recurrir a la tradición. Se ve con frecuencia en organismos burocráticos, se procede así porque siempre se lo hizo. La costumbre y aún la experiencia no son garantía de verdad, como lo demuestra la medicina basada en evidencias.

## Salutación del Dr. Jaime Lazovski

Nadie puede dudar hoy de los grandes aportes que la investigación ha realizado no sólo para la salud de la población sino también para la formación de los profesionales en el arte de curar, y esta primera década de FECICLA resulta muy alentadora para la investigación clínica en el país y en la región. El haber tenido la oportunidad de apreciar de cerca los ideales de los Dres. Bazerque y Klimovsky en el momento de su creación, me permite afirmar que la intención de respaldar y fomentar la ética y la calidad de la investigación se ha cumplido con creces, y que ambos han mantenido intacto el espíritu de responsabilidad y seriedad con que emprendieron esta tarea en 2005.

En un mundo globalizado y cambiante, en el que cualquier emprendimiento se ve sometido a la tensión de cumplir los propósitos sin morir en el intento, es un gran desafío poder sostener a través del tiempo los mismos valores éticos y científicos. La vocación

por la actualización permanente, el equilibrio entre aprendizaje y enseñanza, y la generosidad del compartir la experiencia adquirida han caracterizado estos 10 años de clases y conferencias. Son muchos los profesionales, técnicos y administrativos que han aprendido de metodología, regulaciones y ética de la investigación en Latinoamérica gracias a FECICLA, y seguramente muchos otros se han beneficiado de manera indirecta, a través de la difusión de esos conocimientos.

Por estas razones, y en nombre de quienes tiene responsabilidades sobre la salud de la gente, quiero felicitar a los creadores de la Fundación por este aniversario y desearles un futuro de más logros y crecimiento.

### Dr. Jaime Lazovski

*Ex-Secretario de Promoción y Programas Sanitarios del Ministerio de Salud de la Nación*

## INVITACIÓN 1

Invitamos a todos los que de alguna manera se encuentran vinculados con la investigación clínica que quieran hacernos llegar material para compartir, lo hagan a:

[feciclareport@fecicla.org](mailto:feciclareport@fecicla.org).

## INVITACIÓN 2

FECICLA es un ámbito de participación activa para todos los actores de la Investigación Clínica, Invitamos a todos los interesados a que se acerquen a desarrollar sus proyectos relacionados con el área en la Fundación contactándonos a:

[administracion@fecicla.org](mailto:administracion@fecicla.org)

**ACTUALIZACION EN CONDUCCIÓN DE ENSAYOS**

# Guía práctica para la reducción de la respuesta al placebo en ensayos clínicos de antidepresivos desde la perspectiva del staff del centro y los sujetos participantes.

**GARGOLOFF PEDRO RAFAEL** 1  
**GARGOLOFF PEDRO DAMIAN** 1-2  
**WILLIAMS JANET B.W.** 3-4

1 Clínica Privada de Salud Mental Santa Teresa de Avila, Investigación Clínica, Argentina.

2 Hospital Neuropsiquiátrico Dr. Alejandro Korn, La Plata, Argentina

3 MedAvante Inc., Hamilton, NJ, USA.

4 Escuela de Medicina, Universidad de Columbia, New York, NY, USA

## Introducción

El término placebo ha sido usado históricamente en diversos contextos y con diferentes significados, pero no es sino hasta 1955 cuando el anestesista Henry Beecher utiliza el término "efecto placebo". Ahora bien, hablar de efecto no es lo mismo que hablar de respuesta al placebo, término mas amplio y que incluye al anterior mas otros factores inespecificos que pueden determinar el cambio. Esta respuesta al placebo la podemos encontrar como un componente de la respuesta observada tanto en aquellos que reciben la droga activa como en quienes reciben placebo. El efecto específico de la droga activa sería la diferencia en la respuesta observada entre ambos grupos (Rutherford 2013).

En depresión, como en otras áreas de la medicina, la respuesta al placebo es especialmente relevante, estimándose en promedio alrededor del 30% pero alcanzando cifras por encima del 45%. Diversas causas han sido asociadas con esta elevada tasa de respuesta (Ver Tabla 1)

La respuesta media en las ramas activas en los ensayos clínicos con antidepresivos es alrededor del 50% (Mora 2011). Deducimos entonces que una buena parte de la mejoría en las ramas activas se debe la respuesta placebo.

¿Cuál es el problema relacionado con la respuesta al placebo en los ensayos con antidepresivos? El primer problema a mencionar es que la respuesta al placebo reduce la probabilidad de mostrar superioridad estadística y clínica de una droga en estudio sobre el placebo, como así también entre drogas activas. En un metanálisis reciente (Iovieno 2012) se evidenció que a medida que aumenta la respuesta al placebo se reduce la dife-

rencia con la respuesta a los antidepresivos, que también aumenta pero en menor proporción. Es así que por encima de 30% o 40% de respuesta al placebo, la posibilidad de detectar superioridad de la droga activa es cada vez menor.

Otro problema con los antidepresivos es que la respuesta al placebo en los ensayos clínicos controlados se ha incrementado en las últimas tres décadas, con el consecuente aumento de costos y tiempo de investigación. La diferencia de respuesta entre el grupo con antidepresivos versus el grupo con placebo pasó de 20.7% en el período 1983-1997 a 13.4% en el período 1998-2010. (Undurraga 2012)

Tabla 1

### Posibles razones de la alta respuesta al placebo

- Diagnóstico
  - Heterogeneidad de diagnósticos en psiquiatría
  - Comorbilidad
- Severidad de la enfermedad
  - Menor severidad
  - Regresión a la media
- Tratamientos concomitantes
- Efectos psicológicos
  - Sesgo de expectativa (Williams 2012)
  - Mayor numero de ramas
  - Efectos psicoterapéuticos no específicos
- Razones técnicas
  - Fudge effect ("inflado")
  - Inexperiencia de evaluadores
  - Evaluadores únicos (vs múltiples)
  - Sólo heteroevaluaciones y no autorreporte

## Sugerencias para la reducción de la respuesta al placebo en ensayos clínicos

Podría escribirse mucho sobre estrategias para la reducción de la respuesta al placebo desde el punto de vista metodológico, el diseño del estudio, el patrocinante o la CRO, pero nos alejaríamos de la propuesta inicial de ofrecer sugerencias para los actores finales del ensayo clínico. Tomamos como foco de estas sugerencias principalmente al personal

del centro de investigación, personal clave para el éxito de una buena investigación clínica. Se brindan a su vez algunas recomendaciones para ser vertidas a los sujetos de investigación.

Cada una de las sugerencias se presenta con ejemplos a modo de tabla, donde se resalta que hacer y que no hacer para que sea más probable poder cumplir con dicha recomendación. (ver Tabla 2)

## Conclusiones

Existen muchas razones por las cuales pueden mejorar los pacientes. En los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo las expectativas del investigador deben tratar de limitarse, como así también factores contextuales que pueden traducirse en mejorías. Se deben extremar las medidas para reducir la respuesta al placebo. Adherir a las sugerencias aquí planteadas podría ayudar en este sentido

Tabla 2

### Sugerencia 1

#### Resaltar que existe una gran diferencia entre participar en una investigación clínica y ver a su médico como lo hace habitualmente

##### Que HACER para el STAFF

- a) "Este tratamiento fue diseñado para ayudar a que los médicos conozcan como tratar su enfermedad, ya que los resultados podrían colaborar con el desarrollo de nuevos tratamientos y diseminarlos en revistas científicas"
- b) "Debemos usar procedimientos estandarizados de acuerdo a un protocolo y usted podría ser retirado del estudio si su enfermedad empeora"

##### Que NO HACER para el STAFF

- a) "Este tratamiento fue diseñado específicamente para ayudarlo a usted y trabajaremos fuerte en esa dirección"
- b) "Haremos los cambios en el tratamiento que sean necesarios si la respuesta no es satisfactoria con el objetivo de lograr el mayor resultado final"

### Sugerencia 2

#### Establecer solamente una alianza en investigación y no terapéutica con los sujetos participantes

##### Que HACER para el STAFF

- a) "El objetivo de la investigación es medir los cambios en su salud para conocer acerca de la enfermedad y su tratamiento"
- b) "El personal del centro y los sujetos son socios en la investigación"
- c) "Esto es un estudio de investigación sin expectativa de respuesta segura a la medicación y todos sabemos que existe la probabilidad de no mejorar"

##### Que NO HACER para el STAFF

- a) "El objetivo de los médicos en la investigación es siempre tratar su enfermedad e intentar mejorar su condición"
- b) "Los médicos y los pacientes son socios en el proceso de aliviar el sufrimiento"
- c) "Todos esperamos que mejore su salud y haremos lo posible por lograrlo y mantenerlo así"

### Sugerencia 3

#### Mantener la neutralidad en investigación y no realizar preguntas que induzcan respuestas

##### Que HACER para el STAFF

"No se enfoque solamente en las mejorías y no niegue ni minimice los cambios negativos o los eventos adversos"

##### Que NO HACER para el STAFF

"Se está sintiendo mejor, no?, no ha tenido ningun efecto adverso, no?, este tratamiento es mejor que los anteriores"

### Sugerencia 4

#### Proveer un aliento general y neutral, sin inyectar esperanzas con la comunicación verbal o no verbal

##### Que HACER para el STAFF

"Como usted sabe por el consentimiento informado, el objetivo de su participación en el estudio es conocer cómo funciona el medicamento"

##### Que NO HACER para el STAFF

Al principio del estudio: "hay muchas publicaciones que muestran un perfil muy favorable con esta medicación", "Estoy seguro que se sentirá mejor en unas semanas";  
Durante el estudio, con el paciente tomando la medicacion de estudio o placebo: "Esta nueva medicacion anda bárbaro", "se lo ve mucho mejor hoy!", sonreír o asentir con la cabeza cuando el paciente refiere mejoría, o desalentar cuando manifiesta falta de cambio o empeoramiento.

**Sugerencia 5**

**Limitar el tiempo en el centro a lo necesario para cumplir los procedimientos**

**Que HACER para el STAFF**

a) Evitar intervenciones de personas ajenas al staff: recepcionista, otros sujetos del mismo u otro protocolo.  
 b) Reducir las interacciones y conversaciones por fuera del protocolo entre sujetos participantes y staff (investigadores, coordinador de estudio, evaluadores, laboratorio, ECG) para minimizar potenciales efectos psicoterapéuticos.

**Que NO HACER para el STAFF**

a) Recepcionista: “Buen día, se lo ve mucho mejor hoy, aguarde que en seguida le aviso al médico que ha llegado”  
 Otro paciente: “Yo me jore muchísimo desde que estoy tomando el nuevo medicamento, ya lo verá usted”  
 b) “¿Quiere un café antes de hablar sobre como la nueva medicación lo está ayudando?”  
 “Usted puede hablar con este paciente que ha estado mejorando desde que está en el mismo estudio”

**Sugerencia 6**

**Extremar las medidas para la realización de evaluaciones correctas**

**Que HACER para el STAFF**

Mantener el mismo evaluador para el mismo sujeto durante todo el estudio.  
 Reentrenarse durante el estudio.

**Que NO HACER para el STAFF**

Desconocer las convenciones de evaluación previamente aprendidas durante las sesiones de entrenamiento en el protocolo. Utilizar criterios propios e idiosincráticos en las evaluaciones.

**Sugerencia 7**

**Asegurar el mantenimiento de la condición de doble ciego durante todo el estudio**

**Que HACER para el STAFF**

“Ni usted ni yo sabemos si está tomando la medicación o un placebo”

**Que NO HACER para el STAFF**

Estimular que el sujeto o el staff realicen intentos de adivinar quien está recibiendo la medicación de estudio, una droga comparadora o placebo: “Ha tenido algún afecto adverso de los descritos en el formulario del consentimiento informado para la medicación que estamos estudiando”

**Sugerencia 8**

**Estimular a los sujetos en el reporte de todo cambio en la salud mental y físico**

**Que HACER para el STAFF**

“Es importante que reporte sus síntomas abierta y honestamente”  
 “Recuerde informar en detalle acerca de las modificaciones en su estado físico o mental durante el estudio, ya que quizá pueda recordar mas o mejor los cambios positivos y olvidar aquellos síntomas que no han mejorado”

**Que NO HACER para el STAFF**

“No esconda ni exagere sus síntomas”  
 “No minimice ni niegue el empeoramiento de su enfermedad, incluso aunque ello implique ser retirado del estudio si el protocolo así lo define”

**Referencias**

- Iovieno, N. (2012). Correlation Between Different Levels of Placebo Response Rate. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(10):1300-1306 doi:10.4088/JCP.11r07485
- Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2012). Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 37(4), 851–64. doi:10.1038/npp.2011.306
- Mora, M. S., Nestoriuc, Y., & Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1572), 1879–88. doi:10.1098/rstb.2010.0394
- Williams J. B. W., Popp D., Kobak K. A., Detke M. J. (2012). The power of expectation bias. *Eur Psychiatry* 27, Supplement 1:1, [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(12\)74807-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(12)74807-1)
- Rutherford, B. R., & Roose, S. P. (2013). A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *The American journal of psychiatry*, 170(7), 723–33. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12040474