

REVISIONES

PROBLEMAS ÉTICOS EN EL DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS (PARTE II)*

Ethical issues in the design of clinical trials (part II)

JAIME LAZOVSKI

Subsecretario de Relaciones Sanitarias e Investigación.
Ministerio de Salud de la Nación. Argentina

“Si nada nos perturbara, [sin] el temor de que la muerte sea algo para nosotros de algún modo, no necesitaríamos de la ciencia”

Epicuro

EL USO DE PLACEBO Y SUS FUNDAMENTOS

El problema del uso de placebo, al igual que el de la asignación aleatoria, está asociado al principio de la obligación terapéutica, aunque en mayor grado. Con la asignación aleatoria asumíamos el riesgo de administrar un tratamiento subóptimo a una de las ramas del estudio, mientras que con el uso de placebo como comparador se conviene en dejar sin tratamiento a uno de los grupos.

En 1955, Beecher¹ definía el placebo como un falso tratamiento que sirve como instrumento psicológico para el tratamiento de ciertas afecciones mentales como, por ejemplo, la neurosis; como recurso experimental para distinguir un efecto medicamentoso real de una sugestión, y como herramienta para estudiar los mecanismos de acción farmacológica. El placebo más conocido es una pastilla o cápsula inactiva que contiene solamente almidón o lactosa, pero existen también los placebos activos, es decir, sustancias con algún efecto biológico que se utilizan como placebo para enmascarar un efecto colateral de otro medicamento.

Dos razones principales sustentan el uso de placebo en la evaluación de eficacia y seguridad de medicamentos experimentales. Una es el “efecto placebo”, que dificulta la determinación precisa de los efectos biológicos reales de los medicamentos, y la otra es la premisa científica que sostiene que una comparación con placebo arroja resultados más confiables que una con tratamiento activo.

EL EFECTO PLACEBO

El efecto placebo es un fenómeno conocido por los médicos desde hace siglos. Rodríguez Yunta² lo define como el “conjunto de beneficios de salud, fisiológicos o psicológicos que se producen por un tratamiento inerte desde el punto de vista farmacológico.”

¿Qué causa el efecto placebo? Beecher¹ realizó un metanálisis de 15 estudios efectuados con placebo en 1082 pacientes con dolor de herida quirúrgica, dolor de angina de pecho, cefalea, tos, náuseas, ansiedad y tensión; y demostró que el placebo tiene un promedio de eficacia del 35% cuando se evalúan las respuestas subjetivas de los pacientes. El placebo puede modificar las reacciones subjetivas y la percepción de los síntomas por parte de los pacientes en la fase de reacción de una persona a un padecimiento. Ante la enfermedad o una amenaza cualquiera, la mente humana provoca una serie de reacciones que aumentan la percepción de los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, el dolor se siente más fuerte), o que directamente modifican la actividad orgánica, tal como aumentar la segregación de jugos gástricos que causan úlceras, o la contracción de músculos bronquiales que obstruyen las vías aéreas, o de vasos sanguíneos produciendo jaquecas o hipertensión arterial. Con la misma aparente espontaneidad con la que surgen, estas reacciones pueden desaparecer o disminuir cuando la persona se siente segura al recibir atención médica o un tratamiento. Por el efecto placebo, la mente puede, por ejemplo, producir neurotransmisores opiáceos con efecto analgésico, liberar dopamina que modifica la actividad muscular (Mal de Parkinson) o disminuir los síntomas de depresión por respuestas fisiológicas a la confianza, la expectativa o el condicionamiento.

Si se acepta entonces que el 35% de las personas con problemas psicosomáticos mejorará sus respuestas subjetivas aún con un tratamiento falso, se puede entender la dificultad que existe en esos casos para determinar fehacientemente cuándo un medicamento nuevo es realmente efectivo o cuándo se está frente a un puro efecto placebo. Este fenómeno planteó la necesidad de “descontar” el efecto placebo de la verdadera eficacia de un tratamiento experimental con la inclusión de un grupo comparador con placebo.

* Texto basado en una clase dictada por el autor en el Curso Virtual de Especialización en Ética de la Investigación. FLACSO Argentina. Directora: Florencia Luna.

Cavazos y col.³ señalan que, además del efecto placebo, hay otros factores de confusión que pueden afectar el resultado de un ensayo, tales como la tendencia cíclica de los síntomas, la subjetividad de los métodos de diagnóstico y medición (el paciente debe referir cómo se siente) y la contención y protección que recibe.

Según estos criterios, es necesario definir ahora en qué casos específicos tiene incidencia el efecto placebo, ya que esto determinará primariamente la verdadera necesidad científica de su uso. Las situaciones que requieren comparación con placebo por la subjetividad de las mediciones son, por ejemplo, depresión (los síntomas confunden con otras enfermedades mentales o son fácilmente influenciados por factores externos), hipertensión leve (la presión arterial sube o baja de manera espontánea o por influencia de factores externos tales como la dieta, estado de ánimo, etc.), y dolores en general (la percepción varía de manera individual). Por el otro lado, siempre que se pueda evaluar la respuesta farmacológica de manera objetiva no hay necesidad de planear un ensayo controlado con placebo. Ejemplos de estas situaciones son: infecciones (una neumonía se evalúa con radiografías y análisis de laboratorio, una infección por VIH se controla con carga viral y recuento de células CD4+), la eficacia de las vacunas (la respuesta de anticuerpos se puede medir en laboratorio), la anestesia (el coma farmacológico impide la respuesta a estímulos) y el cáncer (la reducción de un tumor se verifica con tomografías, o el retroceso de una leucemia con recuentos de células sanguíneas).

EL PLACEBO COMO COMPARADOR EFECTIVO

Según las guías para elección de grupo control de GCP-ICH⁴ (*International Conference on Harmonisation for Good Clinical Practice*), hay dos tipos de estudios comparativos: (1) los de equivalencia, que comparan dos tratamientos activos (experimental A y estándar B) con la hipótesis inicial de que el tratamiento A es al menos tan eficaz como el tratamiento B; y (2) los de superioridad, que comparan un tratamiento experimental A contra placebo P, y cuya hipótesis es que el tratamiento activo A es más eficaz que el del grupo placebo.

Desde el punto de vista conceptual, la validez de un estudio de equivalencia (A *versus* B) es menor a la de un estudio de superioridad (A *versus* P), debido a que el primero sólo puede mostrar que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, pero no prueba su eficacia. Esto significa que, si resultaran equivalentes, ambos podrían ser tanto eficaces como ineficaces. En cambio, en un estudio de superioridad, cuando se obtiene una diferencia entre los grupos, ésta siempre implica eficacia. Por tanto, para aceptar la validez de un estudio de equivalencia, antes se tiene que haber demostrado correctamente la eficacia del tratamiento estándar a través de una comparación con placebo.

Temple⁵ llama "sensibilidad del ensayo" a la capacidad que tiene un ensayo comparativo para detectar una diferencia entre un tratamiento efectivo y uno inerte, y afirma que el

ensayo ideal con la mayor sensibilidad es el que compara el tratamiento nuevo con el tratamiento estándar y con placebo. Este diseño tiene intrínsecamente la capacidad de ofrecer una validación de la comparación entre los dos tratamientos activos a través del uso de una rama con placebo. Sin embargo, aún cuando se cumplan las mejores condiciones, Temple⁶ señala que la experiencia demuestra que el 30% de los ensayos realizados sobre situaciones médicas condicionadas por el efecto placebo fallan en distinguir una diferencia entre el fármaco nuevo y placebo, y cita un ejemplo: en seis estudios que compararon Nomifensina, un antidepresivo experimental, con Imipramina, antidepresivo de uso estándar, y con placebo, y a pesar de que los seis estudios estaban correctamente diseñados, cinco de ellos no mostraron ninguna diferencia de eficacia entre los tres grupos, en tanto que sólo el restante fue suficientemente "sensible" para detectar la mayor eficacia de los antidepresivos *versus* placebo para controlar la depresión.

A este beneficio, se agrega la posibilidad de caracterizar con mayor precisión la inocuidad o tolerabilidad del medicamento, ya que a los efectos negativos que aparecen con el tratamiento activo se le descuentan los que se observaron con la rama placebo, y así se determina cuáles efectos realmente provienen del tratamiento activo.

Temple⁶ invoca otra ventaja de los estudios de superioridad, denominada "incentivo para la excelencia". Él sostiene que los errores en el diseño y la conducción del estudio, tales como un número de pacientes insuficiente, incumplimiento en el tratamiento, mejoras espontáneas, pérdidas de seguimiento, diagnósticos mal realizados, etc., afectan la probabilidad de detectar la eficacia de un tratamiento. Entonces, cuando se lleva a cabo un estudio de equivalencia, los errores que se cometan afectarán sólo al tratamiento estándar de eficacia probada y resultarán en una falsa conclusión de equivalencia. En cambio, en los estudios contra placebo, a mayor calidad del ensayo, mayor será la diferencia de eficacia a favor del tratamiento activo.

Hay aún otra "ventaja" más en los estudios de superioridad: son mucho más económicos en tiempo y dinero debido a que la diferencia de eficacia entre dos tratamientos es inversamente proporcional al número de casos necesarios para el ensayo. Como la diferencia de eficacia es mayor entre tratamiento activo y placebo que entre dos tratamientos activos, el tamaño de la muestra requerido será siempre menor en el primer caso.

En resumen, el uso de placebo como control tiene las siguientes ventajas: (1) permite aplicar el método probabilístico cuando no existe un tratamiento estándar disponible. Esta ventaja no reviste problemas éticos y no se considerará en la discusión posterior; (2) permite controlar el efecto placebo y, en general, las actitudes del paciente o del médico que podrían influir en el resultado del estudio; (3) es el único diseño que realmente demuestra eficacia y que requiere de la mayor excelencia para detectar diferencias de eficacia; y (4) es económico en tiempo y en dinero, al requerir un menor tamaño de muestra para llegar a una conclusión.

Cabe mencionar aquí que, en función de los riesgos del uso de placebo, se han diseñado las siguientes estrategias para minimizar sus efectos nocivos: a) estudios de corto plazo, por ejemplo, de no más de dos meses, para disminuir el periodo de exposición a no-tratamiento; b) estudios cruzados (*cross-over*), en los que el grupo que recibe placebo pasa a grupo con tratamiento activo y viceversa; c) estrategias de rescate: si la condición del enfermo se deteriora, éste debe ser retirado del estudio (*early escape*) o pasado a una rama abierta de tratamiento activo (*roll-over*); y d) estudios de adición (*add-on*): siempre que sea científica y médicamente posible, todos los participantes reciben el tratamiento estándar de base y a éste se agrega ya sea el producto experimental o el placebo.

LA CONTROVERSIA ÉTICA SOBRE EL USO DE PLACEBO

El uso de placebo en el grupo control implica, en principio, que ese grupo de participantes no recibirá un tratamiento farmacológicamente activo. Esto no genera problemas éticos cuando no existe otro tratamiento disponible para la enfermedad en estudio, ya que en este caso éste es el único comparador posible. Pero si existe un tratamiento estándar de eficacia probada, el uso de placebo desafía la obligación terapéutica de brindar el mejor tratamiento existente para ese paciente. Una persona padece una enfermedad o un síntoma (sufre, le molesta) y el médico le ofrece recibir ningún tratamiento. La pregunta ética obligada es: ¿se puede dejar a una persona enferma sin tratamiento, cuando este está disponible?

Una revisión de la literatura sobre el tema muestra tanto posiciones radicales a favor o en contra, como posiciones intermedias que asumen que el método es necesario pero que debería ser restringido. A continuación, se presentan los argumentos en un esquema polar: a favor o en contra de placebo, pero debe tenerse en cuenta que, en algunos casos, el mismo argumento se usa para un lado o para el otro, y también que algunos de los argumentos mencionados por los respectivos autores no reflejan necesariamente su propia posición al respecto.

ARGUMENTOS PARA LA JUSTIFICACIÓN DEL USO DE PLACEBO

A. El argumento de la necesidad científica y la salud pública. La posición más radical a favor del uso de placebo proviene de la agencia reguladora del uso de medicamentos en los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA). Temple⁷, uno de sus directores, afirma que los ensayos controlados únicamente con tratamiento activo son científicamente menos válidos que aquellos controlados con placebo y que el *gold standard* para evaluar los medicamentos nuevos es una comparación con tratamiento estándar y con placebo. La justificación es por la necesidad de caracterizar correctamente la eficacia y la seguridad de nuevos medicamentos y evitar así que su posterior uso comercial masivo cause un mayor daño a la población.

Las dos únicas previsiones éticas a tener en cuenta son la revisión del estudio por un comité de ética y la obtención de un cuidadoso consentimiento informado del participante. La agencia europea EMEA⁸ y la ICH-GCP⁴ adoptan una posición similar, pero con la restricción adicional de que no haya riesgos de daño irreversible para los participantes.

B. El contraargumento del comparador activo. Cavazos y col.³ sostiene que si el comparador debe ser siempre el tratamiento estándar, entonces uno debe cuestionarse también si es ético privar al grupo control de la mejor terapia existente para exponerlo a medicamentos de riesgos y eficacia desconocidos, o si es ético aprobar medicamentos cuya eficacia e inocuidad no han sido evaluadas de manera apropiada.

C. El argumento del altruismo. Brody⁹ recomienda un "nuevo estándar ético" para evaluar los ensayos con placebo, considerando que un ensayo con placebo está justificado únicamente si (1) los sujetos han dado un consentimiento válido, y (2) una persona razonable con un grado promedio de altruismo y de aversión al riesgo consentiría a participar.

D. El argumento de la incertidumbre clínica. Basado en su noción de incertidumbre clínica, que considera que para que un ensayo comparativo sea ético, debe haber incertidumbre entre los expertos médicos sobre el tratamiento preferido para esa afección, Freedman¹⁰ afirmaba que si existe un tratamiento estándar, el uso de placebo nunca puede ser ético, ya que se sabe por anticipado que el placebo es inferior a ese tratamiento. Rodríguez Yunta² replantea este argumento en sentido inverso: si se aplica el criterio de incertidumbre a la comparación de un tratamiento experimental con placebo -es decir, si aún no existen pruebas de que el fármaco experimental sea eficaz- un ensayo con estas características sí sería aceptable.

E. El argumento del propósito de la investigación clínica. Miller y Brody¹¹ sostienen que el propósito inherente de la investigación -la búsqueda de conocimiento- exime al investigador de la obligación terapéutica que tiene el médico asistencial. Ellos proponen que tales ensayos sean evaluados con los criterios aplicables a las investigaciones sin beneficio terapéutico, ya que el único beneficio esperado en este caso es la obtención de conocimiento.

F. El argumento de la validez científica. Emanuel y Miller¹² consideran que no hay conflicto necesario entre ciencia y ética en el uso de placebo, ya que la validez científica de un ensayo es un requisito ético. Estos autores proponen un término medio sustentado en: (a) la verdadera necesidad científica del uso de placebo: aquellas condiciones médicas en las que el "efecto placebo" pueda afectar el resultado de un ensayo; (b) no hay riesgos de daño grave; y (c) se establecen mecanismos para minimizar los riesgos.

G. El argumento del riesgo mínimo. Según este argumento, el uso de placebo sería éticamente aceptable si se aplican ciertas restricciones: (a) no hay riesgos adicionales, tales como muerte o daño serio o irreversible, y (b) se implementan diseños más inocuos o estrategias de rescate.

Ejemplos de esta postura son las pautas CIOMS¹³ y la Declaración de Helsinki¹⁴. Esta última admite el uso de placebo cuando, por razones metodológicas científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención y el paciente que lo recibirá no quedará sujeto a riesgo de daño serio o irreversible. Advierte, además, que se deben extremar las precauciones para evitar que se abuse de esta opción.

ARGUMENTOS CONTRA EL USO DE PLACEBO

A. El argumento de la obligación terapéutica. Este argumento, el más radical en contra del placebo, fue presentado por Lurie y Wolfe^{5,15} al denunciar en 1997 el uso no ético de placebo en los estudios realizados en África para prevenir la transmisión vertical del VIH. Los autores afirman que "si existe una terapia alternativa, no es aceptable ningún grado de sufrimiento ni de riesgo para los sujetos. El uso de placebo cuando ya existe un tratamiento probado viola la obligación médica de ofrecer un tratamiento a los pacientes, y un estudio de equivalencia debe ser suficiente para demostrar la eficacia de una terapia experimental, debido a que las razones científicas no son lo suficientemente fuertes para justificar la privación de tratamiento". En el editorial de la misma revista en la que apareció esta denuncia, Angell¹⁶ condenó además el hecho de que esta práctica se hubiera realizado en poblaciones vulnerables del Tercer Mundo y con el patrocinio de una institución pública de un país desarrollado.

B. El argumento de la utilidad relativa de placebo. Freedman¹⁷ recomienda revisar el concepto de que la comparación con tratamiento estándar es menos válida que con placebo, ya que este no es un comparador inocente, y que muchos de los sesgos que se pretenden evitar con esta práctica

están presentes también con ella. El autor cita varios ejemplos: un placebo inyectable tiene mayor efecto que uno en comprimidos, los estimulantes placebo de color rojo estimulan más que los de color azul y, de manera similar a los medicamentos, los placebos han mostrado efectos pico que se degradan en el tiempo, efectos acumulativos, efectos adversos y toxicidad.

COMENTARIOS FINALES

El ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego es considerado el mejor diseño para la evaluación de nuevos tratamientos, según los principios científicos vigentes. Pero este diseño se confronta con el principio médico de la obligación terapéutica de ofrecer siempre el mejor tratamiento existente y de manera personalizada a los pacientes. En primer lugar, la asignación aleatoria impide que el médico brinde un tratamiento personalizado a su paciente, con el riesgo implícito de estar ofreciendo un tratamiento subóptimo. En segundo lugar, el uso de placebo supone no ofrecer tratamiento alguno a un enfermo. Los incontables avances en el tratamiento de numerosas enfermedades y la convicción de que los nuevos tratamientos deben ser probados en las mejores condiciones científicas sostienen esta práctica, que parece colocar los beneficios para la ciencia y la sociedad por encima de los derechos de los pacientes.

La bioética aplicada a la investigación médica tiene una importante función en el análisis de las prácticas científicas, y en la denuncia de aquellas que atentan contra la dignidad humana. Hasta que la ciencia desarrolle métodos más inocuos para la evaluación de tratamientos, se debe instar a investigadores, patrocinadores, miembros de comités de ética, reguladores y editores de revistas a que extremen los medios para minimizar los riesgos de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Beecher H. El potente efecto del placebo. En: *Investigaciones sobre servicios de salud: una antología*. Ed: White KL, Frenk J, Ordoñez C, Paganini JM y Starfield B. OPS, Publicación científica N° 534, 1992. Fuente: JAMA, 1955; 159(17):1602-1606.

² Rodríguez Yunta E. El problema ético del uso de placebo. En: *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Ed: Lolas F y Quezada A. OPS. 2003.

³ Cavazos N, Forster D, Bowen AJ. *Ethical concerns in placebo-controlled studies: an analytical approach*. Drug Information Journal, 2002; 36:249-259.

⁴ ICH-GCP. Harmonised tripartite guideline: The choice of control group and related issues in clinical trials. Ginebra: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, 2000.

⁵ FDA-CDER Seminar. The use of placebos in clinical trials and the ethics of the use of placebos. Rockville, 21 de abril de 1999.

⁶ Temple R, Ellenberg S. *Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments*. Part I: Ethical & scientific issues. Ann Intern Med, 2000; 133(6):455-463.

⁷ Temple R. *Government viewpoint of clinical trials*. Drug Information J, 1982; 16:10-17.

⁸ Human D. Choice of placebo or active control in clinical trials. EMEA Workshop on Ethical Considerations in Clinical Trials. Londres, 26 de noviembre de 2001.

⁹ Brody BA. *When are placebo-controlled trials no longer appropriate?* Control Clin Trials 1997; 18:602-612.

¹⁰ Freedman B. *Equipoise and ethics of clinical research*. N Eng J Med, 1987; 317(3):141-145.

¹¹ Miller FG, Brody H. *What makes placebo-controlled trials unethical?* The American Journal of Bioethics, 2002; 2(2):3-9.

¹² Emanuel EJ, Miller FG. *The ethics of placebo-controlled trials - A middle ground*. N Eng J Med, 2001; 345(12):915-918.

¹³ CIOMS. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Ginebra: CIOMS, 2002; Guideline 11.

¹⁴ Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki: principios éticos para investigación médica que involucra sujetos humanos. Seúl: Asociación Médica Mundial, 2008.

¹⁵ Lurie P, Wolfe S. *Unethical trials of intervention to reduce perinatal transmission of the VIH in developing countries*. N Eng J Med 1997; 337(12):853-855.

¹⁶ Angell M. *The ethics of clinical research in the Third World*. N Eng J Med, 1997; 337(12):847-849.

¹⁷ Freedman B. *Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose*. IRB: A Review of Human Subject Research, 1990; 12(6).