

El uso del placebo en investigación clínica

The use of placebo in clinical research

Corina Busso¹

RESUMEN

A pesar de diversos cuestionamientos éticos, los estudios controlados con placebo siguen siendo frecuentemente utilizados en investigación clínica. Si bien existen circunstancias donde esta práctica puede ser aceptable, por ejemplo cuando no hay tratamiento para la patología en estudio, en la mayoría de los casos su uso debería ser considerado no ético, ya que nadie debería padecer dolor o enfermedad innecesaria debido a una investigación médica. En dermatología es frecuente leer sobre ensayos clínicos controlados con placebo en patologías que tienen tratamiento estándar eficaz. Todos aquellos involucrados: investigadores, patrocinadores, agencias regulatorias y comités institucionales de evaluación, son responsables de conducir cada estudio en forma tal que se respete la dignidad y el bienestar de los voluntarios incluidos por encima de cualquier otro interés. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 461-464).

Palabras clave:

placebo, ensayo clínico controlado, ética, investigación biomédica, dermatología.

ABSTRACT

Despite various ethical issues, placebo-controlled trials are still frequently used in clinical research. Although there are circumstances in which this practice may be acceptable (for instance, when there is no existing treatment for the disease under study), in most cases its use should be considered unethical because nobody should face unnecessary pain or disease due to a medical investigation. In dermatology, placebo-controlled trials are frequently employed on disorders that have both an existing and effective accepted treatment. Those involved in research, including investigators, sponsors, regulatory agencies and institutional review boards, are responsible for conducting these studies in such a way that the dignity and well-being of volunteers included are kept above any other matter. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 461-464).

Keywords:

placebo, controlled clinical trial, ethics, biomedical research, dermatology.

Fecha de recepción: 11/07/2011 | Fecha de aprobación: 18/07/2011

Introducción

Los ensayos clínicos randomizados y controlados son una herramienta de evidencia muy poderosa en investigación clínica. El grupo control es aquel que recibirá el estándar de comparación, que puede ser el tratamiento convencional, un placebo o ninguna intervención. Los participantes que forman este grupo son elegidos de la misma población que recibe el medicamento en estudio, y ambos deberían ser similares respecto de las variables que pueden influenciar en el desenlace, excepto por el tratamiento recibido.

Los estudios controlados con placebo tienen varias ventajas, entre ellas que necesitan un tamaño de muestra sensiblemente menor, son más económicos y muchos investigadores refieren que son más poderosos para demostrar eficacia y seguridad. Sin embargo, ¿es ético utilizar placebo cuando, por ejemplo, hay un tratamiento probadamente eficaz para la patología en estudio?

¹ Médica dermatóloga. Médica de staff del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral. Jefe de Trabajos Prácticos de la cátedra de Dermatología, magíster en Investigaciones Clínicas y Farmacológicas de la Universidad Austral y presidente del Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.

Correspondencia: Hospital Universitario Austral, Perón 1500, Presidente Derqui, Pilar, Buenos Aires. cbusso@cas.austral.edu.ar

Los grupos placebo

Shapiro¹ definió placebo como “cualquier procedimiento terapéutico (o componente de cualquier procedimiento terapéutico) que es indicado deliberadamente para obtener un efecto o que inesperadamente tiene un efecto sobre un paciente, un síntoma, un síndrome o una enfermedad, pero que ocurre objetivamente sin actividad específica para la condición tratada”.

La Declaración de Helsinki (DH)² es uno de los documentos más importantes en ética de la investigación con seres humanos; en su versión de octubre de 2008 dice: “El uso de placebo o ningún tratamiento es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente o cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daños irreversibles para los pacientes que reciben placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción”.

Si bien los estudios controlados con placebo pueden ser metodológicamente poderosos para demostrar la eficacia y/o seguridad de una intervención, la obligación ética individual está por encima del interés de la sociedad o la ciencia, y el investigador es responsable por todos los participantes enrolados en el estudio, no sólo por algunos.³⁻⁴

“Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención” (la prioridad debe ser el no dañar):² la investigación clínica se basa en principios fundamentales, uno de los cuales es el de beneficencia, que se refiere a la obligación ética de maximizar los beneficios y minimizar los daños o simplemente “no dañar” (principio de no maleficencia).

Algunos argumentos a favor de estos estudios son que en ocasiones la comparación con control activo puede ser compleja y hasta ambigua, y que al requerir menos pacientes, habrá menos voluntarios expuestos a posibles eventos adversos, tanto en la rama con droga en estudio como en la rama placebo. Sin embargo, como A. Bradford Hill⁴ dijo, la respuesta a si usar placebo es ético depende de si hay un tratamiento de valor probado y aceptado. Si lo hay, la pregunta probablemente no debería realizarse, ya que el médico querrá saber si el nuevo tratamiento es más o menos efectivo que el viejo, no si es más efectivo que nada.⁵⁻⁶

Al momento del análisis de los resultados, debe tenerse en cuenta que en los grupos con placebo puede haber cambios: por el efecto placebo en sí mismo, al mejorar los síntomas por el sólo hecho de ser tratados, por una adecuada relación médico-paciente, porque puede haber remisión espontánea

durante el tratamiento y/o porque las personas con síntomas crónicos normalmente buscan ayuda cuando sus síntomas están peor y, dada la fluctuación natural de la severidad, pueden estar mejor luego de un tiempo.⁷⁻⁸ En ocasiones, esta respuesta del grupo placebo puede ser importante y reducir el poder de los ensayos y tornarse en un confundidor no deseado.

Dice la DH: “...que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daños irreversibles para los pacientes que reciben placebo o ningún tratamiento”.²

Entre los argumentos que justifican el uso de placebo, se menciona que el no uso de un tratamiento activo puede no conducir a daño serio: por ejemplo, el tratar dolor o náuseas con placebo puede no causar efectos adversos a largo plazo y además, eventualmente, el paciente puede ser retirado del estudio. Sin embargo, cuando un investigador hace esto contradice el principio por el cual cada paciente, con la inclusión de los que están en el grupo control, deben recibir el mejor tratamiento existente o el nuevo tratamiento, evaluado y pensado como tan bueno o mejor que éste. En estudios sobre artritis reumatoidea con controles con placebo aun luego de haber tratamientos probadamente eficaces, los pacientes en la rama placebo se encontrarían en riesgo de cambios degenerativos serios e irreversibles.⁹⁻¹⁰

La DH, en su párrafo 3, dice: “El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber”, y en su párrafo 6 dice: “En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses”.²

Existiendo múltiples opciones terapéuticas para el control de vómitos inducidos por la quimioterapia; sin embargo, cuando inicialmente se evaluó una nueva droga (ondansetron), ésta fue comparada contra placebo en varios ensayos clínicos.¹¹⁻¹² En investigaciones con drogas antidepresivas es frecuente el uso de placebo como control, aun cuando están disponibles terapias eficaces.¹³⁻¹⁵

En dermatología, muchos ensayos clínicos utilizan placebo. Por ejemplo, varios estudios sobre agentes biológicos en psoriasis se controlaron con placebo, aun cuando los pacientes que se incluyeron tenían una psoriasis moderada o severa.¹⁶⁻¹⁸ Existiendo numerosas opciones terapéuticas probadamente eficaces, el uso de placebo durante varias semanas estaría violando los preceptos de la DH. Si bien el utilizar un comparador activo (por ejemplo, otro biológico, metotrexate, ciclosporina) puede no ser tan útil para demostrar eficacia, es un buen método para buscar “no diferencia” o “no inferioridad” o “superioridad” que las drogas existentes, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

Concepto de “doble estándar”

En ocasiones se ha justificado el uso de placebo en países en desarrollo con el argumento de que el tratamiento probablemente eficaz no es accesible económicamente para estos pacientes. Permitir el uso de placebo en estas circunstancias puede llevar a situaciones no éticas serias. En 1997 se dio a conocer que luego de que el *AIDS Clinical Trials Group* demostró en 1994 la eficacia de los antirretrovirales en la profilaxis de la infección vertical por HIV, hubo entre 1995 y 1997 dieciocho ensayos clínicos subvencionados con fondos del gobierno de los Estados Unidos que involucraban a 17.000 embarazadas, de los cuales dos se realizaban en Norteamérica con control activo y dieciséis en países en desarrollo, de los cuales quince eran controlados con placebo.¹⁹ La *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) manifestó en 2001, en referencia a estudios colaborativos internacionales, que los investigadores y patrocinantes deben diseñar ensayos clínicos que provean a los miembros de cualquier grupo control de un tratamiento efectivo establecido, esté o no disponible en ese país anfitrión.²⁰

Hay que tener en cuenta que:

- a. Los países pobres no siempre tienen el tratamiento estándar de los países ricos: el principio de justicia en la ética de investigación clínica se refiere a la distribución equitativa de los beneficios y riesgos en la participación en el ensayo clínico. No es ético que una población vulnerable por carencias económicas o por menor acceso a una adecuada atención médica reciba placebo para evaluar una droga que será utilizada por otra población, de países del Primer Mundo. Uno de los temas éticos fundamentales cuando se realiza investigación en países subdesarrollados, es evitar la explotación. Ésta ocurre cuando se toma ventaja de las condiciones desfavorables de los posibles participantes, que incluyen pobreza y ausencia de cuidado médico, entre otros.²¹ En estas poblaciones extremadamente vulnerables, un consentimiento informado (CI) nunca será válido en ausencia de un plan realista que suponga la provisión de la intervención probada como eficaz.²²
- b. La DH establece que el uso del placebo o ningún tratamiento es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente. Existente, no local. En algunos países, el tratamiento estándar puede ser ninguno.
- c. Las guías éticas internacionales para la investigación biomédica que involucra a seres humanos desarrolladas por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) establece que los participantes deben recibir protección por lo menos equivalente a la del país patrocinador.²³
- d. El informe Belmont, que ha sentado los principios de la bioética de la investigación clínica, establece que el prin-

cipio de justicia prohíbe poner a un grupo de personas en situación de riesgo para beneficiar únicamente a otro.²⁴ Otro argumento que se utiliza a favor del uso del placebo es el CI. Se dice que si el paciente sabe los riesgos y consiente en ingresar en el ensayo clínico de todas maneras, no se le debe prohibir bajo una actitud paternalista que se opondría al respeto a su autonomía. Aun si éste estuviera de acuerdo en ingresar, los investigadores no deberían colocar a los pacientes en situación en la que su salud o bienestar pueda estar en riesgo, por varias razones: nunca el voluntario tiene tanta información como el médico y, además, el paciente puede tener dificultad en decidir racionalmente si es aceptable que no se le dé un tratamiento estándar.²⁵

Situaciones donde sería ético usar placebo

1. Cuando no hay método preventivo, diagnóstico o terapéutico probadamente eficaz.
2. En los pacientes no respondedores a todos los tratamientos existentes. El tener posibilidades de recibir un medicamento experimental que pudiera ayudar en su enfermedad cuando todo ha fracasado (o cuando no hay tratamiento eficaz disponible), sería beneficioso. El diseño del estudio debería considerar la provisión de la droga probada como eficaz al grupo controlado con placebo, luego de un tiempo.²⁶
3. En los diseños *add-on*.²⁷ En los estudios en donde todas las ramas reciben el tratamiento estándar, al que se le adiciona la droga en estudio en una rama y placebo en la otra, no se expondría a los participantes a riesgos derivados de la no intervención terapéutica.
4. Cuando el tratamiento estándar conlleva el riesgo de efectos adversos serios que no parecieran presentarse en la droga en estudio.

Conclusiones

La investigación clínica es fundamental para mejorar la salud y el bienestar de las personas y las comunidades, pero es nuestra obligación como investigadores y médicos llevarla a cabo protegiendo la dignidad y la integridad física, psíquica y social de sus participantes, teniendo en cuenta que el bienestar del voluntario debe prevalecer sobre cualquier otro interés. Debemos usar metodología científicamente rigurosa para generar resultados válidos y confiables pero, sobre todo, es preciso tener en cuenta un adecuado balance riesgo/beneficio y adherir al preconcepto de que nadie debe padecer dolor o enfermedad por un estudio de investigación cuando existen medidas para evitarlo y se puede realizar el ensayo de todas maneras, utilizando un adecuado diseño para tal fin.

Bibliografía

1. Shapiro A.K. Factors contributing to the placebo effect. Their implications for psychotherapy, *Am. J. Psychother.*, 1964, 18: 73-88.
2. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/17c_es.pdf.
3. Angell M. The Ethics of Clinical Research in the Third World, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 337: 847-849.
4. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials, *B. M. J.*, 1963, 1: 1043-1049.
5. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K. *et ál.* Champion Study. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION), *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158: 558-566.
6. Lenox-Smith A.J., Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2008, 23: 113-119.
7. Benson H., Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness", *Annu. Rev. Med.*, 1996, 47: 193-199.
8. Hyland M.E. Using the placebo response in clinical practice. *Clin. Med.*, 2003, 3: 347-350.
9. Johnsen V., Borg G., Trang L.E., Berg E. *et ál.* Auranofin (SK&F) in early rheumatoid arthritis: results from a 24-month double-blind, placebo-controlled study. Effect on clinical and biochemical assessments, *Scand. J. Rheumatol.*, 1989, 18: 251-260.
10. Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L., Clegg D.O. *et ál.* A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, 1988, 31: 702-713.
11. Beck T.M., Ciociola A.A., Jones S.E., Harvey W.H. *et ál.* Efficacy of oral ondansetron in the prevention of emesis in outpatients receiving cyclophosphamide-based chemotherapy. The Ondansetron Study Group, *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118: 407-413.
12. Cubeddu L.X., Hoffmann I.S., Fuenmayor N.T., Finn A.L. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting, *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322: 810-816.
13. Reddy S., Kane C., Pitrosky B., Musgnung J. *et ál.* Clinical utility of desvenlafaxine 50 mg/d for treating MDD: a review of two randomized placebo-controlled trials for the practicing physician, *Curr. Med. Res. Opin.*, 2010, 26: 139-150.
14. Smith W.T., Glaudin V. A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53: 36-39.
15. Fabre L.F. A 6-week, double-blind trial of paroxetine, imipramine, and placebo in depressed outpatients, *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53: 40-43.
16. Asahina A., Nakagawa H., Etoh T., Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study, *J. Dermatol.*, 2010, 37: 299-310.
17. Reich K., Segaert S., Van de Kerkhof P., Durian C. *et ál.* Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis, *Dermatology*, 2009, 219: 239-249.
18. Gospodarevskaya E., Picot J., Cooper K., Loveman E. *et ál.* Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis, *Health Technol. Assess.*, 2009, 13: 61-66.
19. Lurie P., Wolfe S.M. Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries, *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337: 853-856.
20. National Bioethics Advisory Commission: www.bioethics.gov. <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/clinical/press.pdf>
21. Faden R., Kass N. Editorial: HIV research, ethics and the developing world, *Am. J. Public Health*, 1998, 88: 549-550.
22. Annas G.J., Grodin M.A. Human rights and maternal-child HIV transmission prevention trials in Africa, *Am. J. Public Health*, 1998, 88: 560-563.
23. International Ethical Guidelines for Biomedical International ethical Guidelines for biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
24. The Belmont Report. <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
25. Rothman K.J., Michels K.B. The continuing unethical use of placebo controls, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331: 394-398.
26. Strober B.E., Menon K., McMichael A., Hordinsky M. *et ál.* Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arch. Dermatol.*, 2009, 145: 1262-1266.
27. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W. *et ál.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial, *Arthritis Rheum.*, 2003, 48: 35-45.