



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera de Farmacia**

Ventajas y desventajas de la utilización de placebo en  
los estudios de farmacología clínica.

Nº 351

Carol S. Molieri

Tutora: Ricardo Bolaños

**Departamento de Investigaciones**  
Noviembre 2009



A Carmen J. Molieri.

## Agradecimientos

Al Dr. Ricardo Bolaños



## Índice

I.	Introducción .....	6
II.	Materiales y método .....	7
III.	Desarrollo .....	7
III. 1.	Historia del Placebo. Marco teórico conceptual.....	7
III. 2.	La utilización del placebo desde la visión de la Declaración de Helsinki: la evolución entre los años 1964-2004. ....	13
III. 3.	Ventajas y desventajas del uso de placebo en los estudios de farmacología clínica. ....	16
III. 3.1.	Ventajas de los estudios controlados con placebo. ....	17
III. 3.2.	Desventajas de los estudios controlados con placebo. ....	19
IV.	Discusión .....	23
V.	Conclusiones .....	24
VI.	Glosario .....	24
VII.	Referencias y bibliografía consultada.....	28

## I. Introducción

El diseño de ensayos de investigación clínica farmacológica suscita problemas éticos y científicos interrelacionados para los patrocinadores, investigadores y comités de evaluación ética. Una de las decisiones críticas en el diseño de un ensayo clínico es la elección del grupo control.

En determinadas fases a lo largo del proceso de investigación para obtener resultados confiables es necesario comparar los efectos de la droga en estudio en personas asignadas al grupo experimental con los efectos que una intervención control produce en personas de la misma población asignadas al grupo control. Existen distintos diseños para los ensayos clínicos que buscan responder a preguntas específicas en cuanto a la eficacia y seguridad de los tratamientos en estudio. En un estudio aleatorizado\* controlado con placebo las personas son asignadas al azar a recibir un tratamiento en investigación o un tratamiento control de apariencia idéntica pero que no contiene la droga en estudio. Los tratamientos pueden ser administrados en una o más dosis fijas. Estos estudios son generalmente realizados a doble ciego, es decir, ni el sujeto que participa del estudio ni el investigador conocen la rama de tratamiento asignada.

El control con placebo sugiere por su nombre que su propósito es controlar en cuanto al efecto placebo, sin embargo, este no es su único beneficio. Un estudio controlado con placebo al permitir aplicar el anonimato en la asignación del tratamiento y el cegamiento en su administración permite controlar respecto a todas las influencias potenciales sobre el curso real o aparente de la enfermedad distintas de aquellas que son consecuencia de la acción farmacológica de la droga en investigación. Los estudios controlados con placebo buscan mostrar una diferencia entre tratamientos cuando lo que se estudia es su eficacia pero también, en el caso de las evaluaciones de seguridad, pueden buscar mostrar falta de diferencia de una magnitud determinada.

El uso de placebo no implica que el grupo control no recibe tratamiento, en varios estudios controlados con placebo el nuevo tratamiento y el placebo se añaden a la administración de una terapia estándar, son los denominados estudios *add-on*.

Tanto la industria farmacéutica, los comités de revisión ética y las autoridades competentes necesitan pautas básicas claras y armonizadas internacionalmente para decidir sobre el tipo de control adecuado para un ensayo clínico. El análisis de las ventajas y desventajas del uso de placebo en investigación clínica es un paso previo necesario para la elaboración de guías para la toma de decisiones al respecto.

La presente tesina tiene por objetivo plantear la situación actual sobre los argumentos que se esgrimen en la literatura científica de la última década en torno a las ventajas y desventajas del uso de placebo en la investigación clínica de medicamentos.

\*Véase la definición en el glosario.



diagnóstico y terapéutico probado. Algunos sostienen que este enunciado de haber sido interpretado literalmente hubiera impedido investigación alguna ya que los tratamientos “no probados” no podrían ser administrados a los sujetos de un estudio. Otros afirman que el espíritu de la declaración es que no se le debe privar de tratamiento efectivo a los pacientes que acuden solicitando atención médica.<sup>5</sup>

Durante las décadas del '60 y '70 se produjo un aumento de la cantidad de regulaciones en torno a todos los aspectos de los nuevos productos médicos. “En los '80 la Comisión Europea (hoy conocida como Unión Europea) dio los primeros pasos hacia la armonización de las regulaciones, una idea que se propagó por sí misma a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hacia los responsables de las regulaciones de Japón y Estados Unidos.

En la década del '90 surge la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*\* cuya guía E-10 permite el uso de placebo como control en los estudios clínicos excepto en aquellos casos para los que exista un tratamiento probado que salva la vida o previene la morbilidad irreversible.

En el año 2001 la Declaración de Helsinki es revisada a los fines de tratar de poner fin al debate sobre la interpretación de su párrafo sobre el uso del placebo mediante una enmienda. Los cambios realizados fueron posteriores a una ronda de discusión sobre estudios locales e internacionales incluyendo a las controvertidas investigaciones realizadas en Asia y África sobre el uso del placebo en estudios sobre la prevención de la transmisión de HIV de madre a hijo.<sup>5</sup> En el año 2002, en una acción controvertida, la AMM añade a la Declaración de Helsinki una nota aclaratoria para el párrafo 29 permitiendo el uso de placebo como control, aún si un tratamiento probado estuviera disponible, si fuera necesario por razones científicas y metodológicas para determinar eficacia y seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico. Asimismo, cuando un método es investigado para una condición menor y los pacientes que reciban placebo no sean sujetos a ningún riesgo adicional de daño serio o irreversible, el uso del placebo sería aceptable.<sup>5</sup>

### Definiciones

Que es a lo que en investigación clínica farmacológica se denomina placebo es un concepto que es necesario aclarar.

Placebo es “aquel procedimiento médico que no posee efecto fisicoquímico específico sobre la situación del paciente”.<sup>6</sup>

Shapiro definió al placebo como “cualquier procedimiento terapéutico o aquel componente de cualquier procedimiento terapéutico el cual objetivamente no posee actividad específica para la enfermedad que está siendo tratada.”<sup>7</sup>

Un placebo puede ser también definido como una intervención diseñada para simular una terapia médica pero que no es considerada (por el médico o investigador) como una terapia específica para la condición médica en cuestión. Asimismo puede tratarse de un tratamiento que actualmente se considera ineficaz pero que fue considerado eficaz en la época en que fue usada.<sup>3, 8</sup>

Efecto placebo “es el efecto psicofisiológico no específico producido por el uso de placebos a través

del significado simbólico de la terapia administrada".<sup>4</sup>

Respuesta placebo es la respuesta mensurable obtenida luego de la administración de un placebo. Puede obtenerse no necesariamente por las características simbólicas de la terapia inerte sino que puede constituir un "efecto tiempo\*" como, por ejemplo, la mejoría espontánea.

Respuesta placebo [es] el conjunto de cambios observados en el estado del paciente tras la administración de un placebo. Según esto, la respuesta placebo no sólo incluiría los cambios debidos al efecto placebo en un sentido estricto sino también a aquellos motivados por artefactos estadísticos (regresión a la media\*, tendencias seculares\*) o metodológicos (efectos inespecíficos del medico o de la situación experimental – [por ejemplo,] el efecto Hawthorne\*).<sup>9</sup>

De lo expuesto queda claro que no es lo mismo placebo que no tratamiento.

### **Sustancias utilizadas como placebo**

El placebo como un elemento que interviene en los estudios de farmacología clínica es importante ya que de su *performance* depende en parte el éxito de la investigación. Es por eso que, al igual que la droga del estudio, debe ajustarse a especificaciones y controles. Uno de los controles específicos para el placebo es la demostración de ausencia de la droga activa en investigación.

La sustancia placebo reemplazará a la droga activa que se estudia en la formulación. Las sustancias más comúnmente empleadas como placebo son el azúcar en sus variantes como por ejemplo, el azúcar invertido para jarabes, el azúcar compresible para cápsulas y comprimidos y el almidón que se emplea para cápsulas, comprimidos, tabletas vaginales y supositorios. Para la preparación de placebos para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa se emplea la solución fisiológica de cloruro de sodio estéril.

El aspecto de la forma farmacéutica del placebo que se emplea en un ensayo clínico debe ser idéntico al de la forma farmacéutica de la formulación que contiene a la droga experimental. En el caso que esto no sea posible de lograr en su totalidad por medios farmacotécnicos, se deben tomar precauciones accesorias para ocultar las diferencias: por ejemplo, en el caso de inyectables puede ser necesario emplear cobertores de papel adhesivo sobre las jeringas.

Se clasifica a los placebos en dos grupos: inertes y activos.

Placebos inertes o puros son sustancias que no tendrían efecto farmacológico en el paciente. Por ejemplo comprimidos o cápsulas de lactosa como las usadas en los ensayos clínicos.<sup>10</sup>

Placebos impuros o activos son los que tienen efectos farmacológicos potenciales sin embargo, no necesariamente una actividad específica para la condición bajo tratamiento. Por ejemplo: la administración de vitamina B<sub>12</sub> o hierro en ausencia de anemia, el uso de antibióticos para tratar infecciones virales y el uso de diuréticos para el tratamiento de la obesidad.<sup>10</sup>

En el último caso también puede tratarse de un principio activo que se introduce para imitar algunos de los efectos adversos de la droga en investigación a los fines de mejorar el cegamiento.

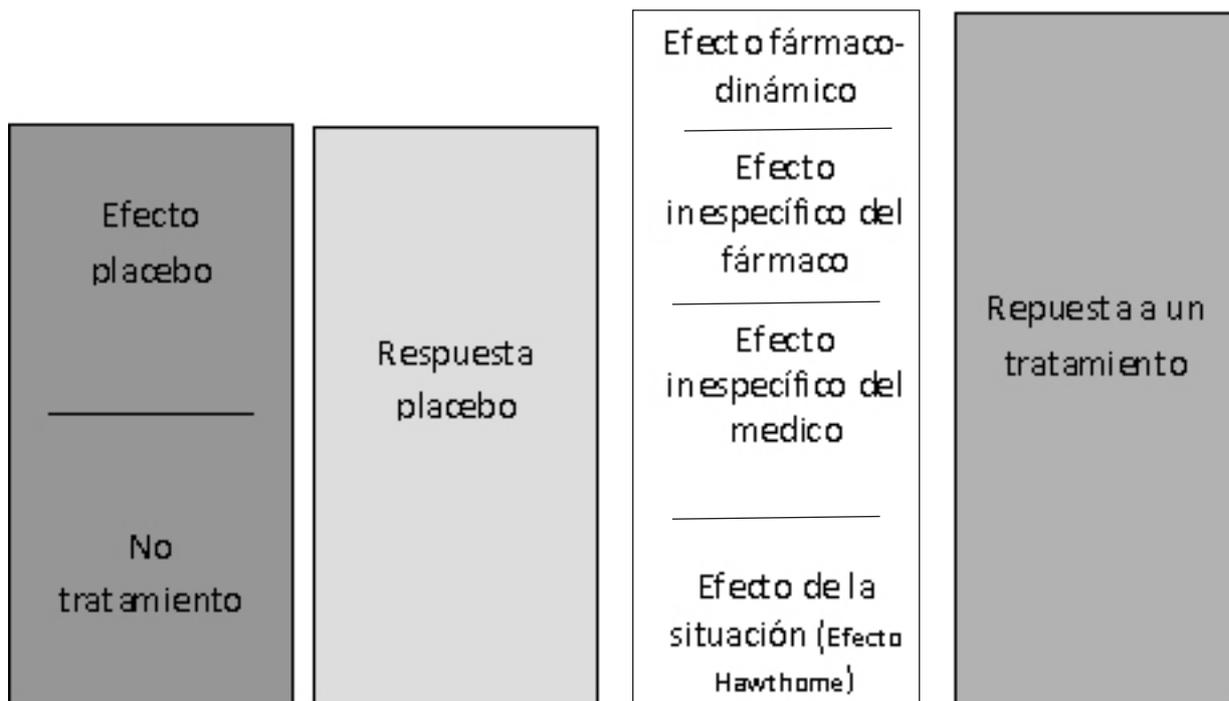
Nocebo y efecto nocebo son términos que se usan en los casos en los que pacientes tienen impresiones y emociones negativas hacia un tratamiento que es percibido como dañino. Por el contrario, la definición de un tratamiento como placebo depende del grado de sentimientos y emociones positivos hacia el mismo. Los eventos adversos más comunes de los placebos sistémicos son dolor de cabeza y somnolencia. Los placebos administrados en personas sanas generalmente causan efectos negativos porque las personas saludables anticipan que no recibirán beneficio alguno.<sup>11</sup>

### **El efecto placebo**

Como se mencionó anteriormente, el efecto placebo es el efecto no específico psicofisiológico producido por los placebos a través del significado simbólico que conlleva su administración.

"El verdadero efecto placebo puede estimarse como la diferencia entre la magnitud de la respuesta placebo (efecto placebo percibido) menos la magnitud del efecto tiempo en pacientes sin tratar (otros efectos no específicos). En la práctica, de todos modos, distinguir el verdadero efecto placebo del efecto placebo percibido no es fácil".<sup>11</sup> Hróbjartsson<sup>6</sup> señala que la ilusión de la evaluación del efecto placebo absoluto debe ser reconocida en las publicaciones sobre ensayos clínicos en las que se hacen interpretaciones sobre el efecto placebo. Obtuvo resultados que le permitieron asegurar que es imposible excluir un efecto placebo potencial en los llamados grupos control que actualmente se emplean en investigación; considera que el efecto placebo es en si mismo "incontrolable". Sugiere que los términos grupo control y grupo placebo sean reemplazados respectivamente por los conceptos de "grupo que maximiza el efecto placebo" y "grupo que minimiza el efecto placebo" a los fines de enfatizar que los ensayos clínicos miden efectos relativos y que subestiman el efecto placebo absoluto.

**Gráfico 1. Componentes en los que puede desglosarse la respuesta a un tratamiento.**  
Modificado de García-Alonso et al. 1997.<sup>12</sup>



Papakostas y Daras<sup>11</sup> resumen la situación presente en torno a la existencia del efecto placebo. Mencionan que generalmente se acepta que los placebos están asociados con efectos no específicos muy potentes. Ilustran la situación tomando la siguiente frase de Oh: “el placebo es la medicación más efectiva conocida para la ciencia, sujeta a más ensayos clínicos que cualquier otra medicación, [de hecho, generalmente tiene mejor efecto que el esperado]”.<sup>13</sup>

“El efecto placebo puede involucrar prácticamente a cualquier sistema de órganos en el cuerpo. Mas aún, el efecto placebo no está limitado a medicamentos sino que también es observado en procedimientos médicos, fisioterapia o cirugía”.<sup>3</sup> Es muy amplio el espectro de situaciones que son susceptibles de demostrar efecto placebo. Sin embargo, la noción de que el placebo es poderoso ha sido discutida por algunos autores. Por ejemplo, Kienle y Kiene<sup>14</sup> reanalizaron una revisión hecha por Beecher<sup>15</sup> en 1955 titulada “The Powerful placebo”, de la cual proviene la frase frecuentemente citada que aproximadamente un tercio de la población responde a los placebos y señalaron más de 19 razones posibles para explicar los cambios observados en el grupo de pacientes tratados con placebo. Beecher fue el primer científico en cuantificar el efecto placebo y desde entonces éste ha sido considerado un hecho científico. Sin embargo, Kienle y Kiene tras reanalizar el trabajo de Beecher, opinan que la significación del efecto placebo ha sido groseramente sobreestimada y que el mismo no es sino parte de un espectro de elementos del cuidado y tratamiento. Por lo tanto, ellos consideran a este tipo de estudios como responsables de perpetuar concepciones erróneas sobre la magnitud del efecto placebo y que es esencial tener en cuenta los errores de Beecher en la interpretación de la literatura actual sobre el placebo. La respuesta placebo registrada en los estudios clínicos puede indiscriminadamente incluir a la espontánea y natural mejoría de la enfermedad y al verdadero efecto placebo.<sup>11</sup>

Hróbjartsson y Gotzsche<sup>16</sup> en su análisis encontraron pequeñas diferencias en el resultado clínico entre grupos de pacientes asignados al azar a recibir placebo o no tratamiento. Su hallazgo cuestionaría la afirmación de que los placebos tienen efectos clínicos poderosos.

“Por lo tanto, lejos de ser resuelta, la pregunta sobre la existencia y magnitud del verdadero efecto placebo es válida y debería ser [tenida en cuenta]”.<sup>11</sup>

El trabajo de Roy y Roy<sup>3</sup> menciona las características del efecto placebo que aparecen en las publicaciones:

Tanto magnitudes subjetivas como objetivas responden a los placebos. Variables extremadamente objetivas como la presión arterial, colesterolemia, temperatura corporal, frecuencia cardiaca son susceptibles de exhibir modificaciones como consecuencia del efecto placebo.

Es un efecto mensurable y varía notablemente en el grado con que se manifiesta. Se han descrito para

el efecto placebo curvas dosis-respuesta, efectos acumulativos, curvas de efecto en función del tiempo que muestran picos y que son similares a las curvas farmacológicas de drogas activas.

La duración de la respuesta al placebo no ha sido estudiada extensivamente, en algunas circunstancias la duración de los efectos atribuibles al placebo han mostrado ser tan prolongados como los de un tratamiento activo.

Se ha afirmado que el efecto placebo puede ser reconocido a través de ciertas características distintivas: corta duración, disminución del efecto con dosis repetidas y ausencia de efectos adversos, sin embargo la única diferencia entre los tratamientos con una droga activa y con placebo podría ser tan solo el grado de los efectos.

Los placebos pueden causar efectos adversos. Es entonces cuando se los denomina nocebos. La mayoría de los efectos adversos son subjetivos como dolor de cabeza, dificultades en la concentración, náuseas, boca seca, mareos, somnolencia, insomnio, fatiga, depresión, entumecimiento, alucinaciones, sensaciones de frío o calor y picazón. Algunos pueden ser verificados por el observador: vómitos, taquicardia, diarrea, cambios en la presión arterial, *rash* cutáneo, palidez, inestabilidad en el paso y edema. Al igual que los efectos terapéuticos, las respuestas adversas a los placebos pueden deberse a muchos determinantes distintos, entre ellos, los rasgos de la personalidad. Sin embargo, frecuentemente las reacciones a los placebos pueden reflejar ocurrencias espontáneas de la vida diaria como dolor de cabeza, fatiga, insomnio, irritabilidad y congestión nasal.

### **Mecanismo de acción de los placebos**

A pesar del extendido uso de los placebos, se sabe muy poco sobre el mecanismo de acción involucrado. Se han propuesto tres mecanismos principales<sup>3</sup>:

#### **Modelo del reflejo condicionado.**

“Según esta teoría una variedad de sustancias inertes, procedimientos, personas, o lugares, si están asociados con tratamientos efectivos vendrían a funcionar como un estímulo condicionante...”.<sup>11</sup> “El efecto placebo sería como un reflejo involuntario condicionado del cuerpo del paciente”.<sup>3</sup>

#### **Modelo de la expectación.**

Propone que un tipo especial de cognición llamada expectativas o expectativas provoca el efecto placebo.<sup>11</sup> Expectativas específicas, relacionadas con el conocimiento del agente terapéutico, las circunstancias en las que es administrado y la condición a ser tratada están directamente vinculados al efecto placebo.<sup>17</sup>

#### **Modelo opioide**

Explica los efectos del placebo como causados por la liberación endógena de péptidos opioides (endorfinas y encefalinas) en el sistema nervioso central. Sin embargo, estudios posteriores condujeron a resultados contradictorios por lo que el rol de los opioides endógenos en el mecanismo causante del efecto placebo no es claro.<sup>3</sup>

Existen, entonces, dos teorías psicológicas para explicar como se origina el efecto placebo: la teoría clásica del condicionamiento y la teoría de la expectación.<sup>11</sup>

Desde un enfoque biológico se busca identificar los circuitos en el cerebro asociados con la manera en que la percepción de un estímulo como significativo conduce a cambios en los órganos efectores.<sup>18</sup>

### **Factores que influyen en la respuesta al placebo**

El efecto placebo estaría influido por una combinación de factores: las características del paciente, del médico, la relación entre ambos, el ambiente y la apariencia de los procedimientos médicos o de los medicamentos.<sup>3, 10, 19</sup>

### **Respuesta a la situación curativa**

Papakostas y Daras señalan que dado que “la administración del placebo no es condición ni necesaria ni suficiente para la iniciación del efecto placebo”,<sup>6</sup> no sólo los placebos sino también cualquier otro aspecto no específico concomitante al encuentro médico paciente puede resultar en una respuesta curativa. Es por eso que tal vez sería más apropiado hablar de “respuesta a la situación curativa” en vez de “respuesta al placebo”. Si en vez de conceptualizar al efecto placebo como el resultado de la administración de placebo, se lo redefine como “cualquier efecto atribuible a la importancia simbólica de un tratamiento, su entorno o su proceso”, se puede evitar la controversia sobre su existencia ya que la nueva definición abarca a todos los factores o influencias no específicas.

### Usos de los placebos en los estudios de farmacología clínica

En los estudios de investigación clínica farmacológica uno de los principales objetivos es la determinación de la eficacia de una determinada droga contenida en una forma farmacéutica. Se entiende que la eficacia del tratamiento con la droga en estudio es consecuencia de su acción farmacodinámica.

Hay tres hipótesis generales que explican la mejoría de los pacientes luego de administrárseles una terapia determinada:<sup>3,11</sup>

“Todo un espectro de factores no específicos entre los cuales se encuentran: el curso natural de la enfermedad, la regresión a la media, influencias manifiestas o no manifiestas”.<sup>11</sup> Todos estos son factores que pueden contribuir a la mejoría en el caso de los pacientes ya sea tratados o sin tratar con la terapéutica en estudio o con placebo.

*Efectos específicos o característicos del tratamiento.* Son factores que intervienen en el curso del tratamiento con una droga activa. Son los efectos que se predicen, se tratan de aislar y evaluar científicamente en un ensayo clínico controlado aleatorizado.

*Efectos no específicos del tratamiento.* Efectos causados por el poder simbólico del tratamiento administrado y su impacto en la imaginación, creencias, emociones y expectativas de los pacientes. Son efectos que pueden tener lugar en el caso de pacientes a los que se les administra ya sea placebo o droga activa y cuya magnitud se trata de evidenciar en el grupo de pacientes que es asignado a la rama de tratamiento placebo.

En este contexto, el uso de los placebos en ensayos de farmacología clínica según Roy y Roy<sup>3</sup> se hace generalmente con los siguientes fines:

- a. Comparación de efectos con los de una droga activa.  
Los placebos se usan en los estudios para distinguir entre el cambio real debido a un tratamiento del “ruido de fondo”. Ya sea que la mejoría en la enfermedad que se evalúa se deba a la sugestión o al efecto tiempo, el placebo es un excelente control para ambos.
- b. Comparación de dos drogas activas validadas mediante placebo.  
Si la comparación de una droga A con una droga B muestra que no hay diferencia significativa entre ambas, no hay manera de saber si ello se debe a que realmente no hay diferencia o si el estudio fue incapaz de detectarla. Si se realiza un estudio de tres ramas -placebo, droga A y droga B-, se mejora la sensibilidad del estudio para detectar diferencias entre A y B.
- c. Administración a ciegas de dos drogas que de otra manera no pueden ser de apariencia indistinguible (Técnica del *Double Dummy*).  
Si no se puede lograr que dos drogas tengan una apariencia similar o tienen vías de administración diferentes, de todos modos es posible mantener el ciego administrando la droga A junto con un placebo de la droga B y administrando B con un placebo de A. Esta técnica también puede emplearse para dos drogas que tengan diferentes esquemas de administración.
- d. Durante el período de retirada de un tratamiento.  
Cuando en un ensayo se necesita que el tratamiento anterior sea discontinuado durante cierto tiempo antes de ser administrada la medicación del estudio o entre dos fases de un estudio. Esto es lo que se denomina *wash out* o período de lavado.
- e. Determinación de toxicidad.  
El uso de placebo es importante para determinar con precisión la verdadera toxicidad de la droga que se quiere evaluar.
- f. Identificación de individuos que responden al placebo.  
A los fines de cuantificar más claramente la diferencia entre un tratamiento activo conocido y uno en investigación, al comienzo del estudio se identifica y discontinúa a aquellos que responden al placebo. Para los resultados del estudio se emplearán las mediciones obtenidas en los individuos remanentes.
- g. Identificación de individuos que no adhieren al tratamiento.  
Se identifica a los individuos que no adhieren al tratamiento quienes pueden ser posteriormente excluidos de un estudio comparativo de manera que se reduce la cantidad de sujetos que se necesitan para el mismo.

### Diseños de estudio

Hay diseños de estudio que, especialmente debido a las implicancias éticas en ciertas circunstancias, aparecen en las publicaciones científicas como alternativas a la realización de un estudio controlado con placebo. A continuación se resumen los tres tipos principales de diseño de estudios sobre los cuales se discute en la literatura científica sobre su utilidad para recabar la información necesaria para la aprobación de una nueva droga para su venta por parte de las autoridades competentes. La elección de un

tipo determinado de diseño depende de sus ventajas, desventajas y del tipo de pregunta que el estudio pretende responder.

- Estudio de superioridad con control activo.  
Intervienen un nuevo tratamiento X y un tratamiento efectivo establecido S. La pregunta que pretende responder este tipo de estudio es si el tratamiento X es mejor que S.  
Sus ventajas son que ofrece valiosa información comparativa sobre los méritos del nuevo tratamiento. Potencialmente puede involucrar más sujetos que un estudio controlado con placebo por lo que puede brindar más información de seguridad. Sus desventajas son que, como suelen ser estudios con un número mayor de sujetos, expone a más individuos a los efectos desconocidos de la nueva droga<sup>5</sup>.
- Estudio de no inferioridad con control activo.  
Intervienen un nuevo tratamiento X y un tratamiento efectivo establecido S. La pregunta que pretende responder este tipo de estudio es si el tratamiento X es aproximadamente tan bueno como y a la vez no inferior el tratamiento S. Involucra a un mayor número de sujetos que un estudio de superioridad controlado con placebo por lo que brinda más información de seguridad. Sus desventajas son que, al requerir un número mayor de sujetos, expone a más individuos a los efectos desconocidos de la nueva droga. Además, es necesario tener cuidado al asumir la reproducibilidad del efecto del tratamiento S en las condiciones del estudio: el control activo debe tener su eficacia demostrada previamente para las mismas condiciones del ensayo, es decir, pacientes, dosis y esquema de administración apropiados. Se debe tener en cuenta también la sensibilidad del ensayo\*.<sup>5</sup>
- Estudio de superioridad controlado con placebo.  
Intervienen un tratamiento en investigación X y placebo. En este tipo de estudios la pregunta a responder es si el estudio X es superior al placebo. Sus ventajas son que requiere un menor número de pacientes y expone a menos individuos a los riesgos de los efectos desconocidos de la droga en investigación. Es un diseño preferido e incluso requerido por algunas autoridades reguladoras\*. Si es realizado adecuadamente, provee información estimada sobre el efecto absoluto del tratamiento X. Sus desventajas son que de existir tratamiento activo probado, implica privar del mismo al grupo control que recibe placebo. No provee información comparativa del valor del tratamiento X respecto a uno de efectividad probada previamente S. Si el estudio es positivo, los médicos y pacientes no sabrán si es mejor usar S o X. Siendo el estudio que menos sujetos involucra de los tres, es el que menor información de seguridad provee. Además, la medición del efecto está sujeta a más error estadístico que en los estudios con control activo que involucran un número mayor de personas en estudio.

### III. 2. La utilización del placebo desde la visión de la Declaración de Helsinki: la evolución entre los años 1964-2004.

Una de las desventajas del uso de placebo es el conjunto de cuestiones éticas que su uso implica. Un capítulo aparte merece el análisis de los principios éticos que justificarían su uso según la Declaración de Helsinki<sup>20</sup> (en adelante DH o la Declaración).

La Declaración de Helsinki fue proclamada por la Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM) en el año 1964. Su realización constituyó un esfuerzo internacional para establecer pautas de protección para las personas que son enroladas en estudios de investigación médica. Su desarrollo llevó más de 10 años desde que en la 8ª asamblea de la AMM realizada en Roma se adoptó una primera resolución titulada "Principios para los que participan en investigación y experimentación". La DH constituyó desde

entonces un documento clave para sentar los principios éticos que deben guiar a la investigación clínica en general tanto sea con personas como con material humano o información identificables junto a otras guías internacionales como el Código de Nuremberg\* de 1947, el Informe Belmont\* y las Recomendaciones del *Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS)\** promulgadas en 1982.<sup>21</sup>

Las Guías de Buenas Prácticas de Investigación Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización en 1996, aceptan a la DH como el origen de los principios para garantizar que se protejan los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos incluidos en investigaciones. Estas recomendaciones solicitan que cada investigador que participe de protocolos de investigación clínica farmacológica firme una nota de compromiso en la cual adhiere a los principios éticos de la Declaración.<sup>21</sup> Asimismo, la disposición ANMAT 5330/97\* requiere en Argentina que los investigadores presenten una declaración jurada por la cual se comprometen expresamente a respetar en letra y espíritu las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio.

Desde su creación, la DH ha sido enmendada en 5 oportunidades, la última en el año 2000:

- 29ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975.<sup>22</sup>
- 35ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983.<sup>23</sup>
- 41ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Hong Kong, China, septiembre de 1989.<sup>24</sup>
- 48ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996.<sup>25</sup>
- 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edimburgo, Escocia, octubre de 2000.<sup>26</sup>
- Nota de aclaración sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Washington, E.E.U.U., año 2002.<sup>27</sup>
- Nota de aclaración sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tokio, Japón, año 2004.<sup>28</sup>

En los últimos años se ha producido un debate considerable en la comunidad médica acerca de las últimas modificaciones introducidas en la DH en cuanto al estándar de tratamiento para los pacientes incluidos en investigaciones farmacológicas y al uso del placebo como comparador. Además se le cuestiona la validez de la distinción, que desde un principio ha hecho, entre investigación terapéutica (o investigación combinada con atención médica) y no terapéutica (o no combinada, “no clínica”).<sup>21</sup>

A continuación se analizará como se ha modificado la perspectiva de la DH sobre el uso del placebo a lo largo de las sucesivas revisiones. En el cuadro siguiente se exponen los párrafos referidos al tema en las distintas versiones de la Declaración.

**Cuadro 1: Texto de los párrafos más controvertidos de la Declaración de Helsinki con respecto al uso del placebo.**

Versión	Texto	Comentario
1964	“ 2. <i>The doctor can combine clinical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that clinical research is justified by its therapeutic value for the patient</i> ”. <sup>20</sup>	Aparece bajo el subtítulo de “ <i>clinical research combined with professional care</i> ”. <sup>20</sup>
1975	“2. <i>The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods</i> ”. <sup>22</sup>  “3. “3. <i>In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method</i> ”. <sup>22</sup>	Se introduce la revisión por un comité de ética. <sup>29</sup>
1983	Ídem versión 1975 para los párrafos 2 y 3. <sup>23</sup>	No se realizaron modificaciones
1989	Ídem versión 1975 para los párrafos 2 y 3. <sup>24</sup>	No se realizaron modificaciones
1996	“3. <i>In any medical study, every patient -including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists</i> ”. <sup>25</sup>	Párrafo 2. Sin modificaciones. Se acepta el uso de placebo en estudios donde no existan métodos terapéuticos o diagnósticos probados.

Versión	Texto	Comentario
2000	<p><i>"29. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists".<sup>26</sup></i></p> <p><i>"30. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study".<sup>26</sup></i></p>	<p>Cambia la numeración: los párrafos 2 y 3 pasan a estar abarcados el párrafo 29. Se quita del párrafo 29 la recomendación de asegurar a cada sujeto el mejor método terapéutico o diagnóstico probado (durante el estudio) y se la pasa al párrafo 30 para ser realizada al finalizar del estudio. Se refiere a "mejores métodos actuales". Se incluye la comparación con no tratamiento. Se agrega métodos profilácticos. Desaparición de la distinción entre investigación clínica y biomédica no clínica<sup>19</sup></p>
2000 con aclaración año 2002	<p><i>"29. The benefits, risks, ... (See footnote*)".<sup>27</sup></i></p> <p><i>**FOOTNOTE: Note of Clarification on Paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki</i></p> <p><i>The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or</i></li> <li>- <i>Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.</i></li> </ul> <p><i>...".<sup>27</sup></i></p>	<p>El texto del párrafo 29 no se modifica sino que se le agrega una nota de aclaración que amplía el uso del placebo: indica 2 circunstancias en las que el uso de placebo en investigación es éticamente aceptable aún si hay terapéutica probada.</p>
2000 con aclaración año 2004	<p><i>"Note of clarification on paragraph 30 of the WMA Declaration of Helsinki</i></p> <p><i>The WMA hereby reaffirms its position that it is necessary during the study planning process to identify post-trial access by study participants to prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures identified as beneficial in the study or access to other appropriate care. Post-trial access arrangements or other care must be described in the study protocol so the ethical review committee may consider such arrangements during its review".<sup>28</sup></i></p>	<p>El párrafo 29 y la nota aclaratoria permanecen sin modificaciones.</p> <p>El texto del párrafo 30 no se modifica pero se le agrega una nota aclaratoria.</p>

La Declaración del año 1964 habla de la investigación siendo ética en la medida que sea de valor terapéutico para el paciente. La interpretación inmediata es que se refiere a cada paciente en particular. Esta afirmación se explicita más en la revisión del año 1975, y luego también en los años 1983 y 1989 ya que no se modifica.

Es en la versión del año 1996 cuando la Asociación Médica Mundial acepta la utilización de placebo en la investigación clínica para los trastornos para los que no exista ningún método diagnóstico o terapéutico probado.

En el año 2000 el requerimiento de asegurar a cada paciente el mejor método terapéutico, diagnóstico y profiláctico pasa a ser indicado para el momento de finalización del estudio y se entiende que es aquel

que sea el mejor identificado por el estudio, lo cual excluiría otras posibilidades. Lo que se asegura es el “acceso” al mejor tratamiento y no el tratamiento en sí. Los párrafos 3 y 5, que proclaman el deber absoluto de los médicos hacia sus pacientes y la prohibición de sacrificar el bienestar de los mismos en pos de los intereses de la sociedad, tienen consistencia con el párrafo 29.

En el año 2002 mediante una nota aclaratoria se extiende el uso del placebo. Se introduce la afirmación por la que sería éticamente aceptable utilizar placebo en investigación clínica aún cuando exista algún método probado cuando se lo requiera por razones metodológicamente sólidas para determinar seguridad o eficacia o cuando se investigue sobre una condición menor y los pacientes que reciban placebo no estén expuestos a daño adicional severo o irreversible. No se especifica qué se entiende por condición menor. La nota aclaratoria al párrafo 29 parece estar en contradicción con los párrafos 3 y 5.

No se realizan modificaciones en cuanto a las recomendaciones éticas para el uso de placebo en el año 2004. En cuanto al acceso al tratamiento una vez finalizado el estudio, adopta una postura más flexible al expresar que debe estar indicado en el protocolo a los fines de poder ser evaluado por un comité de ética.

Es claro que con los años se ha producido una modificación sustancial en las implicancias éticas y prácticas de las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial en la realización de los ensayos clínicos. Estos cambios han sido interpretados como un detrimento de la protección de los sujetos en investigación o como una modernización necesaria y positiva de la guía según distintos expertos. Hay también posiciones intermedias.<sup>21</sup>

Es necesario además distinguir entre dos cuestiones: por un lado el problema de cuándo es ético utilizar placebo en general y por otro lado el problema de cuando es ético utilizar placebo cuando hay algún tratamiento probado en el mundo aunque el mismo no esté disponible en el lugar de realización del estudio (problema del doble estándar). Al modificarse la expresión “*best proven*” a “*best current*” en el párrafo 29 de la DH en el año 2000 se introdujo un elemento más que dio lugar a un debate sobre su interpretación: ¿la Declaración se refiere a los mejores métodos existentes en el mundo o a los mejores métodos disponibles en el lugar donde se realiza la investigación?<sup>21</sup> Levine<sup>30</sup> justifica su posición hacia la segunda posibilidad basándose en las recomendaciones éticas del *CIOMS* que, en la pauta 8 referida a la investigación en países no desarrollados, dice que el investigador debe asegurar que la investigación responda a las necesidades de salud y a las prioridades de la comunidad en donde se lleva a cabo. También Levine hace referencia a otros dos criterios adicionales para la justificación ética de utilizar los mejores métodos disponibles en el lugar: primero que los datos generados deben ser relevantes para las condiciones que prevalecen en el país y segundo, que la empresa que es patrocinante de la investigación debe hacer el compromiso de asegurar que el medicamento en estudio, de ser aprobado, va a estar razonablemente disponible para los habitantes de ese país. La utilidad futura para las poblaciones puede ser hallar tratamientos efectivos más baratos cuyo costo sea posible financiar a través del sistema nacional de salud y no investigar sobre medicamentos que sean efectivos y los mejores existentes a la vez pero de un costo imposible de afrontar. Como consecuencia, si en un país no desarrollado no hay disponible un tratamiento estándar para una enfermedad, aunque ya existieran en el mundo tratamientos aprobados, según esta postura, para esa comunidad es más relevante realizar el estudio utilizando placebo como control.

### III. 3. Ventajas y desventajas del uso de placebo en los estudios de farmacología clínica.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) ha desarrollado una guía llamada “Elección del grupo control en ensayos clínicos” (ICH-E10), la cual fue aprobada en julio de 2000 para su implementación en todas las regiones involucradas en la ICH: Europa, Japón y Estados Unidos. El desarrollo de esta guía comenzó con la aprobación de sus objetivos en 1994. Al grupo experto de trabajo le llevó más de seis años alcanzar el acuerdo entre los miembros. El tiempo extremadamente largo que implicó su desarrollo demuestra la naturaleza dificultosa del tema. El título de la guía puede parecer inocente pero implica cuestiones muy centrales de los estudios de investigación clínica farmacológica. Es bien conocido que las tres regiones tienen percepciones muy distintas sobre el rol del placebo en los estudios clínicos. Japón, por tradición, ha sido muy reacio a usar placebo y Estados Unidos ha sido el país más a favor de usarlo. Por lo tanto, es un logro admirable que se halla consumado una guía consensuada.<sup>31</sup>

Durante muchos años los estudios aleatorizados controlados contra placebo a doble ciego han sido el método más riguroso para demostrar eficacia de una nueva droga. Sin embargo, la literatura médica muestra numerosas preocupaciones y un amplio debate por el uso de los estudios controlados con placebo

así como la sospecha de que tal vez su uso injustificado sería promovido por la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras.

Las principales críticas a la guía ICH-E10 se encuentran en el artículo de Huitfeldt et al.<sup>31</sup> escrito en representación de la *European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry* (EFSPI). Los autores consideran decepcionante al documento final obtenido tras ser largamente esperado ya que en varios aspectos no consiguió proveer una guía final armonizada y no es lo suficientemente específica en varios asuntos. Los principales problemas del documento que mencionan son:

- Carece de armonización entre las regiones, es decir falla en su intento de conseguir los objetivos trazados.
- Demuestra que el tema del cual trata está aún en una fase de inmadurez conceptual y científica.
- Hace énfasis en los estudios individuales y no en contexto del programa completo de desarrollo de una nueva terapéutica.
- No ofrece una guía específica para la elección del grupo control en los estudios de no inferioridad.
- Presenta problemas de interpretación para el concepto “sensibilidad del ensayo”.
- No ofrece una guía para la elección del margen de no inferioridad “delta”.
- No considera los cambios que ocurren en la metodología de los estudios clínicos. Por ejemplo: mejora en los criterios diagnósticos. Considera que es posible replicar estudios históricos.
- Falta de incentivo para la excelencia en la realización de los estudios de no inferioridad.
- Sesgo a favor de la realización de estudios controlados contra placebo.

No obstante las objeciones existentes, siendo que se trata de un documento paradigmático y ampliamente consensuado a nivel mundial sobre el tema, a continuación se analizarán las ventajas y desventajas del uso del placebo como control partiendo del planteo que se hace en el mismo. En el siguiente cuadro se resumen las principales ventajas y desventajas del uso del placebo tal como se mencionan en la guía ICH-E10.<sup>32</sup>

## Cuadro 2: Principales ventajas y desventajas del uso del placebo en farmacología clínica según ICH-E10.

Ventajas	Desventajas
Capacidad para demostrar eficacia	Cuestiones éticas
Permite determinar eficacia y seguridad absolutos	Preocupaciones prácticas del paciente y del médico
Eficiencia	Generalización de los resultados
Minimiza el efecto de las expectativas del sujeto en estudio y del investigador	Información no comparativa

### III. 3.1. Ventajas de los estudios controlados con placebo.

#### Capacidad para demostrar eficacia.

En la guía ICH-E10 se considera que los estudios controlados contra placebo por ser estudios de superioridad, contienen evidencia interna de sensibilidad del ensayo. Esto significa que cuando se demuestra que existe una diferencia ésta es interpretable sin necesidad de evidencia o hallazgos externos al estudio.

#### Permite determinar eficacia y seguridad absolutas.

Los estudios controlados contra placebo permiten medir el efecto total del tratamiento que es mediado farmacológicamente. En cambio, un estudio con control activo o un estudio de comparación de dosis miden el efecto relativo a otro tratamiento. No solamente permiten diferenciar sino que también proveen la máxima capacidad de distinguir entre los efectos adversos que se deben a la droga de aquellos eventos adversos debidos a la enfermedad subyacente, concurrente o variables de confusión.<sup>32</sup>

#### Eficiencia

Los estudios controlados con placebo pueden detectar efectos debidos al tratamiento con un tamaño de muestra menor que cualquier otro tipo de estudio con control concurrente.<sup>32</sup>

Según Delgado y Palma<sup>33</sup> las dos primeras ventajas del uso de placebo mencionados por la Conferencia Internacional de Armonización no tienen aplicación estadística pero la tercera sí. Los ensayos con mayor rigor obtienen estimaciones de efectividad de los tratamientos más próximas al valor nulo, es decir, un valor menor del éxito de una intervención y a ellos contribuye el placebo. La traducción en términos estadísticos de lo anterior es que si el placebo atenúa la magnitud del efecto de un tratamiento

respecto a la comparación con no tratamiento, para tener la misma potencia estadística el tamaño de la muestra debe ser mayor. Esto puede considerarse un inconveniente pero es una desventaja menor frente a la mayor validez del diseño. Por otro lado, señalan que no hay estudios que hayan verificado que los ensayos en los que un tratamiento se compara frente a placebo requieran un menor tamaño de muestra que aquellos que utilizan solamente una rama de tratamiento activo. Para ello se requeriría una revisión sistemática en la que se estudiaran los tamaños de muestra y la significación estadística alcanzada en función del tipo de ensayo. Las directrices de las ICH-E9, sobre principios estadísticos, no refieren nada acerca de las propiedades estadísticas del placebo.

De acuerdo con Delgado y Palma, sería necesario hacer estudios para sustentar de uno de los argumentos frecuentemente esgrimidos en la literatura a favor del uso de placebo: que su empleo facilita la obtención más rápida de resultados y la intervención de un menor número de pacientes sometidos a experimentación con la consecuente ventaja ética. En su opinión, se carece de estudios de revisión que provean soporte empírico suficiente para la tercer ventaja del empleo del placebo enunciada por la guía ICH-E10.

### **Minimiza el efecto de las expectativas del sujeto en estudio y del investigador.**

El uso de placebo en estudios a doble ciego permite disminuir la mejoría debido a las expectativas tanto del investigador como de la persona en estudio ya que ambos en esas condiciones están informados de que algunos sujetos no recibirán droga activa. Esto puede incrementar la capacidad del estudio de detectar los verdaderos efectos farmacológicos de la droga.<sup>32</sup>

Entre las ventajas del uso de placebo respecto al no tratamiento está el hecho de que facilita la aplicación de procedimientos de control de sesgos como son la ocultación de la secuencia aleatoria (enmascaramiento) y la aplicación del ciego. Todo lo anterior se traduce en que la utilización de placebo aumenta la validez de un estudio.<sup>33</sup>

En la guía ICH-E10 se afirma: "El estudio controlado con placebo usando aleatorización y cegamiento generalmente minimiza el sesgo del sujeto y del investigador".<sup>32</sup> Sin embargo esto puede verse afectado si se rompe el ciego durante la evaluación de los resultados de un tratamiento. "La evaluación de los resultados en forma ciega puede mejorar la reducción del ciego en estos casos. Esta consideración puede ser particularmente relevante en los estudios cruzados".<sup>32</sup>

### **Validez de la inferencia en situaciones particulares.**

Cuando se los emplea para demostrar la eficacia de un tratamiento, los estudios controlados con placebo no necesitan supuestos ni dependen de información externa al estudio. Aún en los casos en que un estudio se diseña para comparar dos tratamientos activos, la adición de una rama de tratamiento con placebo provee un estándar interno que mejora las inferencias que pueden realizarse.<sup>32</sup> "Nótese sin embargo, que si se los emplea para demostrar similitud entre dos tratamientos,... los estudios controlados con placebo tienen el mismo problema de sensibilidad del ensayo que cualquier estudio de equivalencia o no inferioridad".<sup>32</sup>

### **Modificaciones de diseño para resolver cuestiones éticas, prácticas o de inferencia.**

Se han propuesto algunas modificaciones de diseño para superar las limitaciones éticas o prácticas de los estudios controlados con placebo para retener sus ventajas. Además, los estudios controlados con placebo pueden ser más informativos si se incluyen grupos adicionales de tratamiento tales como dosis múltiples de la droga experimental o un control activo.<sup>32</sup>

#### **Modificaciones de diseño\*:**<sup>32</sup>

- Diseño *add-on* controlado con placebo.
- Estudio de reemplazo.
- Criterios de salida o *early escape*.
- Tratamiento de rescate.
- Período de placebo limitado.
- Discontinuación aleatorizada.
- Aleatorización no balanceada.

#### **Grupos de control adicionales\*\*:**<sup>32</sup>

- Estudio de tres ramas.
- Dosis adicionales.
- Diseños factoriales.

### Ventajas para los sujetos en estudio.

Según Lyons, "una ventaja negativa del uso de placebo como comparador,... es que los pacientes en la rama placebo del estudio no están expuestos a ningún otro riesgo adicional más que a los efectos adversos no específicos del placebo que son raros; en el caso que el tratamiento experimental resulte ser dañino, el grupo placebo ha sido preservado [de este riesgo]".<sup>34</sup>

### III. 3. 2. Desventajas de los estudios controlados con placebo.

#### Cuestiones éticas

Cuando existe una terapia efectiva conocida para prevenir la muerte o daño irreversible para un tipo particular de pacientes, éstos no pueden, desde el punto de vista ético, participar de un estudio controlado con placebo. Las condiciones particulares y las poblaciones de pacientes para las cuales esto es cierto pueden ser controvertidas. Por cuestiones éticas también los estudios se diseñan de manera que mediante los criterios de inclusión se eligen los pacientes menos enfermos o hacia la evaluación de puntos finales a corto plazo mientras que en realidad los de largo plazo son los de mayor interés.<sup>32</sup>

Hacia mediados del 2001, en Canadá, *Health Canada and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)* lanzaron una iniciativa llamada *National Placebo Initiative (NPI)* como un intento de ayudar a determinar el uso apropiado del placebo en los ensayos clínicos en Canadá. El objetivo de la *NPI* fue responder a la necesidad que nacionalmente se reconocía de examinar los aspectos complejos sobre el uso del placebo en investigación y proponer una forma de esclarecer y armonizar el marco normativo de Canadá al respecto.

Se estableció un comité denominado *National Placebo Working Committee (NPWC)* formado por doce expertos representantes de los mayores grupos de presión de Canadá, el público en general y representantes de los pacientes que examinó los diferentes aspectos sobre el uso del placebo en investigación desde las perspectivas científicas, éticas, legales, normativas, incluyendo los puntos de vista de los ciudadanos y de los pacientes. Este grupo de expertos desarrolló hacia el año 2004 un documento llamado *Report of the National Placebo Working Committee on the Appropriate Use of Placebos In Clinical Trials In Canada*<sup>35</sup>. En la sección 4 del mismo se enumeran los principales argumentos del debate ético entorno al uso de los placebos que se encuentran en la literatura médica actual y que se mencionan a continuación:

- Argumento número 1: La obligación fiduciaria del médico.<sup>20,22-28, 35-39</sup>

El médico en su rol de investigador tiene la obligación de ofrecerle al paciente el mejor cuidado médico disponible y nunca es liberado ni puede renunciar a esa obligación. "Quienes se oponen a este argumento sostienen que el avance de la ciencia depende del sacrificio de unos pocos para el beneficio de muchos otros"<sup>35</sup>, que proponer esto es ir en contra del avance de la ciencia ya que por cuestiones metodológicas los ensayos clínicos así lo requieren.

Si existe una genuina incertidumbre (*clinical equipoise*\*) en la comunidad médica sobre el valor terapéutico de un tratamiento se justifica la realización de un ensayo clínico y que un médico le proponga a un paciente enrolarse en el mismo sin abandonar por ello su obligación fiduciaria hacia el paciente. Esto último sería ético siendo que "si no se tuviera buenas razones para creer que el tratamiento del estudio pudiera ser tan bueno o mejor que el tratamiento efectivo establecido, uno no debería involucrarse en un ensayo clínico. Una vez que la pregunta que originó el estudio clínico ha sido respondida el ensayo clínico debería ser finalizado"<sup>35</sup>.

Una crítica a este argumento sostiene que limitar el uso del placebo es una actitud "paternalista" de parte del médico o de la comunidad médica en general hacia el paciente que comprometería la autonomía del mismo ya que limitaría su libertad de disponer del propio cuerpo y su posibilidad de tener un compromiso moral altruista.

Millar y Brody<sup>43</sup> sostienen que "el principio de *clinical equipoise* fusiona la ética de la investigación clínica con la ética de la medicina clínica [asistencial] y provee una guía errónea para el uso de los estudios controlados con placebo".

- Argumento número 2: El placebo es aceptable si no involucra un alto grado de riesgo.<sup>32,35,36,40,41</sup>

"Este argumento tiene diferentes versiones según el grado de riesgo permitido,... filosóficamente está enraizado en el pensamiento utilitarista".<sup>35</sup>

Quienes se oponen a este argumento dicen que éste ignora la obligación fiduciaria del médico que sostiene el espíritu de la Declaración de Helsinki y la obligación moral que se deriva de la tradición hipocrática.

"Quienes sostienen este argumento generalmente se respaldan en la conclusión del estudio de Kahn<sup>47</sup> el cual señala que el hecho de que el riesgo de suicidio en el grupo control no sea mayor que en el grupo

bajo tratamiento activo es evidencia de la aceptabilidad ética del uso de los placebos. Estos proponentes ignoran los otros tipos de sufrimiento para los participantes en tales ensayos”.<sup>35</sup>

En el cuadro 3 se resumen las posiciones de cuatro documentos de relevancia internacional respecto al uso de los placebos en investigación clínica. En él puede observarse que la posición de la guía ICH-E10 es más permisiva que la que se encuentra en el *Institutional Review Board Guidebook*,<sup>46</sup> un documento que fue creado como guía para el uso de los miembros de los comités de ética institucionales en Estados Unidos en la evaluación de los protocolos. A su vez, la guía CIOMS 11 restringe más el uso de los placebos respecto a la nota aclaratoria al párrafo 29 de la Declaración de Helsinki ya que condiciona su uso por razones metodológicas a solamente aquellos casos en los que además no añada algún riesgo de daño serio e irreversible.

**Cuadro 3: Lineamientos en cuatro documentos de relevancia internacional respecto al uso de los placebos en investigación clínica. Modificado de *Nacional Placebo Initiative*<sup>35</sup>**

<i>Institutional Review Board Guidebook 1993</i>	<i>ICH 2000 E10</i>
<i>“The use of placebos is generally unacceptable if there is an effective therapy that the subjects could be receiving for relief of severe symptoms or amelioration of a serious condition”.</i> <sup>46</sup>	<i>“In cases where an available treatment is known to prevent serious harm... it is generally inappropriate to use a placebo control”.</i> <sup>32</sup>
<i>CIOMS 2002 Guideline 11</i>	<i>Note of Clarification on Paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki</i>
<p><i>“When there is no established effective intervention.</i></p> <p><i>When withholding an established effective intervention would expose subjects to, at most, temporary discomfort or delay in relief of symptoms;</i></p> <p><i>When use of an established effective intervention as comparator would not yield scientifically reliable results, and use of placebo would not add any risk of serious or irreversible harm to the subjects”.</i><sup>36</sup></p>	<p><i>“... However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or</i></li> <li>- <i>Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm”.</i><sup>27</sup></li> </ul>

- Argumento número 3: Razones científicas pueden justificar la exposición de algunas personas a riesgos.<sup>27, 35, 36, 42</sup>

Este argumento se basa en que “dado que el rigor científico es requerido para la aceptabilidad ética, es contrario a la ética carecer de rigor científico. El uso de placebo [entonces] puede ser justificado cuando es necesario para obtener resultados científicamente sólidos”.<sup>35</sup> La nota aclaratoria al párrafo 29 de la Declaración de Helsinki sostiene esta posición ya que esencialmente permite el uso de placebo por razones metodológicas sin hacer mención explícita al nivel de riesgo involucrado. Sin embargo, el uso del placebo está claramente restringido en el párrafo 29 el cual a su vez está en consonancia con los párrafos 3 y 5 de la misma declaración los cuales veneran el deber absoluto de los médicos respecto a sus pacientes y la prohibición de sacrificar el bienestar de los mismos para los intereses de la sociedad.<sup>35</sup>

La necesidad de rigor científico como argumento causa confusión entre las condiciones que son necesarias y no suficientes aquellas que son necesarias y suficientes a la vez: la carencia de rigor científico justifica el rechazo de un protocolo desde el punto de vista ético pero su mérito científico es solamente una de las varias condiciones que deben ser respetadas para adecuarse a todos los requerimientos éticos.<sup>35</sup>

- Argumento número 4: Limitar el uso del placebo es comprometer la autonomía del paciente.<sup>35,30</sup>

Este argumento se basa en que el respeto por la autonomía del paciente es uno de los logros principales de la bioética. Sostiene que limitar la expansión de la autonomía a la ética de la investigación es un error moral. Desde este punto de vista, el paciente no solamente tiene el derecho de estar informado

sino también de elegir entre tratamientos cuyo valor médico no es el mismo. Asimismo, el paciente puede rechazar tratamientos que preserven su vida.<sup>35</sup> En este contexto, “prohibir el uso de los placebos en investigación clínica cuando no hay riesgo de daño serio o de larga duración es considerado una actitud paternalista”.<sup>30</sup>

Sin embargo, si se tiene en cuenta que un alto porcentaje de los pacientes en investigación pueden padecer de *therapeutic misconception*<sup>36</sup>, esto es, suponer que el contexto de la investigación es una extensión de la terapéutica conllevando peligrosas consecuencias para el paciente o sujeto en investigación, es claro que deben tomarse ciertas precauciones al utilizar el argumento de la autonomía para hacer que la protección a las personas en investigación sea menos restringida.<sup>35</sup>

- Argumento número 5: El uso del placebo está justificado si no constituye una explotación del paciente.<sup>35,43</sup>

Quienes proponen este argumento sostienen una clara distinción entre la ética de la práctica médica y la ética de la investigación siendo la existencia de *clinical equipoise* el punto de inflexión entre ambas. Siendo que la ética de la práctica médica y la ética de la investigación clínica son diferentes, también lo son los deberes de ambas. Mientras que un médico tiene la obligación de ofrecer a su paciente un cuidado médico óptimo, un médico investigador sólo tiene la obligación de no explotar a las personas en investigación. Los sujetos en investigación no serían explotados si se cumplen dos condiciones: 1) no son expuestos a riesgos excesivos por el bien de la realización del estudio y 2) comprenden que son voluntarios de participar en un experimento en vez de recibir el cuidado médico personalizado a los fines de su mejor interés.<sup>35</sup>

Este argumento es compatible con numerosos códigos de ética profesional, principios legales y estándares de ética de investigación. Aceptarlo supondría un cambio significativo de paradigma para ambas: la ética de la medicina y la de la investigación clínica<sup>35</sup>

- Argumento número 6: El uso de placebo se justifica porque disminuye el número de pacientes expuestos a riesgos.<sup>30, 35, 44, 45</sup>

Siendo que minimizar el nivel de riesgo es un concepto central en la ética de la investigación, debería usarse el placebo como control ya que disminuye el número total de personas expuestas a riesgo. Otro argumento relacionado es que utilizar placebo previene a la comunidad del daño que causaría la aprobación de medicamentos ineficaces.

Ambas consideraciones ignoran al párrafo 5 de la Declaración de Helsinki (y al espíritu de toda la Declaración), adopta una perspectiva deontológica que acepta que el bien de la sociedad puede estar por encima de la protección de los derechos del individuo. Este argumento no tiene en cuenta que, para aquellos casos donde ya existe una terapéutica aprobada, realizar un estudio contra placebo no responde a la pregunta ¿qué medicamento es mejor para el paciente: el nuevo o el existente? y que ignorar la respuesta a esto puede también causar daño a los futuros pacientes.<sup>35</sup>

### **Preocupaciones prácticas del paciente y el médico**

Tanto el médico como el paciente pueden ser reacios a participar en un estudio controlado con placebo ante la posibilidad de que el paciente sea asignado a la rama placebo aún en el caso que sea claro que la privación o demora del tratamiento no causará daño.

Por otro lado, aquellas personas que, participando del estudio controlado con placebo a doble ciego, sientan que no obtienen mejoría, pueden discontinuar su participación porque pueden atribuir la falta de eficacia del tratamiento al hecho de haber sido asignados a la rama placebo. Esto complica el análisis final de los datos del estudio. Sin embargo, la discontinuación por falta de eficacia puede ser considerada como un punto final del estudio de manera que el análisis estadístico posterior no se vea perjudicado. Si bien en estas condiciones se obtendría información útil sobre la eficacia del tratamiento experimental, la información es menos precisa que la que se obtendría si cada paciente permaneciera en el estudio recibiendo el tratamiento que le fue asignado.<sup>32</sup>

### **Generalización de los resultados**

Como en cualquier estudio controlado, pero especialmente en los estudios controlados con placebo, las condiciones en las que se realiza el experimento son artificiales respecto a la realidad y por esto se podrían obtener resultados de efectividad diferentes. Si la muestra de pacientes que participa en un estudio no es representativa por cuestiones éticas o prácticas pueden surgir dudas sobre la generalización de los resultados del mismo. Por ejemplo, se pueden excluir de participar en un estudio controlado con placebo a los pacientes con grados más severos de enfermedad ya sea debido a que así lo estipula el protocolo o debido a la elección del médico o del paciente. Esto podría causar que en algunos casos haya

un número relativamente menor de pacientes o investigadores que deseen participar del estudio. Aún no se ha establecido en la práctica en qué medida esto realmente afecta la generalización y extrapolación de los resultados.<sup>32</sup>

### Información no comparativa

Los estudios controlados contra placebo solamente, es decir, sin una rama de control activo, brindan poca información sobre eficacia comparativa, información que es de interés en muchas circunstancias. Esta información no puede obtenerse adecuadamente mediante comparación de estudios ya que las condiciones entre estudios generalmente son diferentes en alguna medida.<sup>32</sup>

### Otros problemas asociados al uso de placebos en investigación clínica

En el trabajo de Roy y Roy<sup>3</sup> se mencionan otras 5 desventajas que involucra el uso del placebo en la práctica.

- Imperfecta similitud.  
Para mantener el cegamiento en un estudio aleatorizado controlado con placebo éste debe simular ser idéntico al tratamiento activo en toda forma, apariencia, vía y frecuencia de administración de lo contrario no se mantendría el ciego en el estudio y esto resultaría en sesgo en los resultados.<sup>7,3</sup> Esto no involucra mayores cuestionamientos éticos con vías de administración como la vía oral o la dérmica pero a los fines de mantener el ciego en un estudio si la vía de administración de la droga experimental lo requiere, puede que sea necesario suministrar placebo por vía intravenosa.
- Placebos impuros.  
A los fines de superar el problema de la dificultad de mantener el cegamiento cuando una droga es conocida por tener efectos adversos característicos, se ha recomendado el uso de placebos impuros que produzcan los mismos efectos adversos. Hay dos opiniones sobre esto: una que sostiene que esta práctica debería ser evitada ya que la impureza añadida puede también tener influencia en el curso de la enfermedad a ser tratada en el estudio. Además hay que considerar el cuestionamiento ético que implica inducir efectos adversos sin que haya de por medio algún intento de producir en beneficio terapéutico en los sujetos del estudio. La otra opinión sostiene que a los fines de maximizar el control en un estudio se debe incluir un placebo que al menos pueda imitar adecuadamente algunos de los efectos adversos de la droga activa.<sup>3</sup>
- La selección de individuos que no responden al placebo.  
En el estudio clínico de una droga aquellos individuos que responden al placebo pueden producir que en la evaluación de los resultados disminuya la diferencia del efecto entre la rama placebo y la rama que recibe la droga experimental. Se considera que mediante la utilización de placebo para la identificación de los subgrupos que responden al mismo de los no lo hacen se hace posible para los investigadores identificar a aquellos individuos que reportarán el mayor beneficio a partir de los efectos específicos del tratamiento experimental.<sup>3</sup> Como consecuencia, se introduce un factor que perjudicaría la generalización de los resultados.
- Sobrestimación del efecto placebo  
La falta de conocimiento sobre el curso natural de la enfermedad puede resultar en una sobrestimación de los cambios debidos al placebo. Además, el efecto placebo es rutinariamente sobreestimado en los estudios de investigación ya que éste puede surgir del simple contacto investigador – sujeto del estudio en una entrevista. Asumir que el efecto observado como consecuencia de la administración de placebo se debe solamente al mismo, es asumir que todos los demás factores influenciando el resultado se mantuvieron constantes lo cual puede no ser cierto.<sup>3</sup> De todos modos, como se señaló en el capítulo III.1., en la práctica habitual de la investigación se asume que lo que se mide como efecto placebo es en realidad el efecto placebo observado y no el verdadero efecto placebo; al desistirse de efectuar tal diferenciación la sobrestimación del efecto placebo no es considerada una desventaja en su uso.
- Influencia del diseño del estudio  
Particularmente en los estudios cruzados donde los participantes a través del proceso de consentimiento son informados de que recibirán placebo en algún momento del estudio, este conocimiento puede influenciar tanto a los resultados obtenidos para los efectos adversos como a los resultados de mejoría. Los resultados obtenidos para la eficacia de una misma droga en un estudio usando placebo como control comparados con los obtenidos para la misma droga en un estudio con otra droga activa como control pueden ser diferentes ya que en el primer caso al conocer la posibilidad de recibir placebo, los sujetos del estudio tienen disminuidas las expectativas de mejoría respecto a los segundos.<sup>3</sup> Los estudios cruzados que tienen la ventaja de emplear a cada individuo como su propio control,

eliminando los problemas de variabilidad entre sujetos, pueden presentar cierta confusión respecto a los efectos del placebo. Los pacientes que reciben tratamiento activo en el primer período tendrán efectos placebo incrementados cuando se administra placebo en el segundo ya que parece ser que el efecto de condicionamiento ocurre a pesar del empleo del período de *wash out*.<sup>48</sup> Sin embargo, esta influencia del condicionamiento entre períodos puede superarse mediante el adecuado análisis estadístico de la varianza.

### Desventajas desde el punto de vista de los sujetos del estudio

Lyons<sup>34</sup> señala tres desventajas de los estudios aleatorizados controlados con placebo desde el punto de vista de las personas que participan en el estudio: elementos de coerción, elementos de decepción y el problema de la privación de tratamiento.

- Elementos de coerción.

“En una situación en la que el paciente percibe que un nuevo tratamiento experimental es deseable puede sentirse forzado a entrar a un estudio clínico como [si se tratara] de un juego de azar en el cual tiene 50% de chances de ganar, es decir, [de entrar] en la rama de tratamiento activo”.<sup>34</sup> Este problema puede verse acentuado en circunstancias en las que el acceso a algún tipo de tratamiento sea difícil y a la vez se trate de una enfermedad que comprometa la vida en un corto plazo.

- Elementos de decepción.

“Los pacientes no comprenden que la función primaria del placebo es conferir solamente [beneficios no específicos]. En cambio, ellos lo ven como un tratamiento impostor con la intención de engañarlos. Esto podría parecer una retribución inapropiada por cooperar con los investigadores y correr los riesgos potenciales de participar en un estudio clínico”.<sup>34</sup> Lyons opina que esta situación puede ser atenuada si el paciente conoce que el investigador también es ciego con respecto al tratamiento, que se trata de una percepción difícil de evitar y que es incómoda para ambas partes.

- Privación del tratamiento.

A pesar de que el uso de placebo permite una evaluación del beneficio específico de un nuevo tratamiento, llega un punto en el que [luego de] varios ensayos clínicos realizados independientemente [para el tratamiento de una misma patología] según los estándares científicos, éstos habrán demostrado superioridad sobre placebo y las posteriores demostraciones de que un nuevo tratamiento es mejor que el tratamiento no específico resulten sin sentido a menos que persistan dudas sobre poblaciones específicas. ...Su única justificación [residiría entonces] en la posible necesidad de una estimación más precisa del beneficio específico del tratamiento de manera que pueda afirmarse con seguridad que tienen valor clínico en oposición a valor estadístico.<sup>34</sup>

Lyons enfatiza que, si bien es cierto que el estudio aleatorizado controlado con placebo es indudablemente superior, existen otros métodos válidos como la demostración de superioridad en un estudio con control activo y la demostración de relación dosis respuesta. Éstos, juntamente con el amplio conocimiento que hay para ciertas enfermedades sobre la tasa de respuesta al placebo, pueden analizarse mediante técnicas estadísticas adecuadas.

## IV. Discusión

Existen distintos tipos de argumentos —éticos, metodológicos, estadísticos, de criterio normativo— en torno al uso del placebo en investigación clínica que muestran que el tema ha requerido ser analizado de forma interdisciplinaria.

El estudio de las ventajas y desventajas del uso del placebo debe tener en cuenta que aún existen controversias a nivel conceptual de los factores que intervienen tal como son mencionados en las guías internacionales como por ejemplo, se consideran necesarias aclaraciones en torno a la definición de “sensibilidad del ensayo” e “intervención efectiva establecida”. Numerosos autores se refieren a las imprecisiones de muchos términos que se emplean tales como “condición menor”, “riesgo adicional”, que hacen que sea necesario establecer criterios para poder realizar una interpretación única de los mismos que favorezca el análisis de los aspectos positivos y negativos.

Algunas publicaciones señalan la necesidad de realizar estudios para fundamentar los argumentos sobre los aspectos estadísticos.

En la literatura predomina un consenso general en que el uso de placebo es adecuado cuando se realizan estudios sobre patologías para las cuales no existe terapia efectiva probada. En nuestra opinión ello se debe a que en esa situación las ventajas superan a las desventajas particularmente al allanar los problemas de privación de tratamiento probado en la esfera de los aspectos éticos.

Para los estudios de medicamentos en patologías para las cuales ya existe alguna terapia efectiva probada surge un amplio debate y se esgrimen muchas consideraciones sobre los aspectos positivos y negativos del uso de placebo. Por eso, en este terreno diversos autores arriban a conclusiones muy diversas sobre si es adecuado o no usarlo en estos casos. Las opiniones están polarizadas entre dos ortodoxias: la llamada “placebo ortodoxia” que considera que por razones metodológicas los estudios con placebo son necesarios aún cuando existe terapia probada y la “ortodoxia del uso de control activo” que sostiene que quienes están a favor de la anterior comprometen la ética, los derechos y el bienestar de los pacientes a favor de un supuesto rigor científico<sup>49</sup>. Entre ambas hay una posición “de medio terreno” que sostiene que las dos ortodoxias son absolutas e indefensibles y que los estudios controlados con placebo son aceptables cuando existen terapias probadas solamente si se cumplen ciertos criterios éticos y metodológicos. Quienes sostienen esta posición intermedia consideran necesario que las razones metodológicas sean imperiosas y que una evaluación ética estricta asegure que los pacientes que reciban placebo no vayan a estar expuestos a un daño serio mediante la inclusión, si es necesario, de provisiones para minimizar los riesgos asociados con el uso de placebo<sup>49</sup>.

## V. Conclusiones

El estudio de la literatura científica de la última década sobre las ventajas y desventajas del uso del placebo en investigación clínica farmacológica muestra que el tema continúa siendo controvertido.

Objetivamente no se puede negar que la utilización de placebo incrementa la validez metodológica de los estudios y esto constituye su ventaja más importante.

La decisión final sobre si el uso de placebo es adecuado o no queda condicionado a los aspectos éticos y al contexto –definido por la patología y la población de pacientes en cuestión- en el que se vaya a utilizar. Una evaluación adecuada de las razones metodológicas y un análisis ético estricto son elementos indispensables para la decisión sobre su uso en cada caso particular. Especialmente para los casos difíciles, será necesario jerarquizar principios, esclarecer aspectos metodológicos y aplicar un criterio que conduzca a un empleo razonable.

Finalmente, como guía de análisis pueden proponerse tres preguntas básicas a ser efectuadas antes de decidir sobre la utilización de placebo en investigación clínica farmacológica:

¿Estamos seguros de obrar éticamente?

¿Estamos seguros de que no hay otra posibilidad metodológica?

Si fuésemos pacientes, ¿aceptaríamos con la misma vivencia pertenecer al grupo tratado o al grupo placebo?<sup>50</sup>

## VI. Glosario

### **Aleatorización no balanceada**

En la aleatorización no balanceada los individuos son asignados a distintos grupos de tratamiento en proporciones no iguales, por ejemplo en una relación 2:1 ; droga experimental:placebo. Puede contribuir a mejorar la base de datos de seguridad y hacer el estudio más atractivo tanto para los pacientes como para los investigadores.

### **Autoridades reguladoras**

Organismos que tienen el poder de regular. En el contexto de la investigación clínica, se refiere a las autoridades que revisan la información clínica que se les presenta y que pueden realizar inspecciones en un país. Organismos que muchas veces son mencionados como autoridad competente.

### **Clinical equipoise**

Desacuerdo profesional honesto en la comunidad de expertos practicantes en cuanto al tratamiento preferido.

### **Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)**

Organización internacional, no gubernamental, sin fines de lucro, establecida conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1949. Es representativa de una parte substancial de la comunidad biomédica mundial. Entre sus miembros se encuentran unas 48 organizaciones internacionales que

representan a muchas de las disciplinas biomédicas y 18 academias nacionales de ciencias y consejos de investigación médica. Sus objetivos principales son: facilitar y promover actividades internacionales en el ámbito de las ciencias biomédicas, mantener relaciones de colaboración con las Naciones Unidas y sus agencias especializadas en particular OMS y UNESCO y servir a los intereses científicos de la comunidad biomédica internacional en general.

### **Código de Nüremberg**

Es el documento más importante en la historia de la ética de la investigación médica. Fue formulado en agosto de 1947 en Nuremberg, Alemania por jueces norteamericanos a cargo del juzgamiento de los médicos nazis acusados de realizar experimentos crueles y tormentosos en seres humanos en los campos de concentración. Sirvió como cimiento para los principios actuales que aseguran los derechos de las personas en investigación clínica. Debido a su vínculo con los horrores de la Segunda Guerra Mundial hoy en día el debate continúa sobre la autoridad del Código, su aplicabilidad en la investigación clínica actual y más aún, su autoridad.

### **Criterios de salida o *early scape***

Es posible diseñar un estudio de manera que se contemple la salida temprana de los pacientes en caso que el tratamiento resulte inefectivo. *Early scape* se refiere a la salida inmediata de los sujetos cuya condición clínica empeora o no mejora hasta un nivel definido o a quienes hayan tenido un único evento tal que el tratamiento tenía la intención de prevenir o a quienes de otra modo necesitarían tratamiento de rescate. En tales casos la necesidad de cambiar de tratamiento se convierte en un punto final del estudio. El inconveniente de este tipo de diseño es que brinda información de eficacia sólo a corto plazo.

### **Declaración de Helsinki**

Principios éticos recomendados para guiar la experimentación de medicamentos en seres humanos. Estos principios fueron propuestos por la Asociación Médica Mundial en 1964 y fueron revisados posteriormente en 1975. Reemplaza al Código o Decálogo de Nüremberg formulado en 1947 como documento básico de aceptación internacional. Los principios enunciados reconocen los derechos de las personas en experimentación y la primacía de su salud y seguridad sobre cualquier interés científico y social.

Esta declaración ha sido revisada y actualizada por las Asambleas Médicas Mundiales 29<sup>a</sup>, 35<sup>a</sup>, 41<sup>a</sup>, 48<sup>a</sup>, 52<sup>a</sup>. Dos notas de aclaración fueron agregadas a la misma en el año 2002 y en 2004.

### **Discontinuación aleatorizada**

En un estudio con discontinuación aleatorizada los sujetos que reciben un tratamiento experimental por un tiempo determinado son luego asignados al azar a un grupo que continuará recibiendo la droga experimental o a un grupo que recibirá placebo. Cualquier diferencia que se evidencie entre los dos grupos demostrará el efecto del tratamiento activo. Este tipo de diseño se puede usar para estudiar eficacia a largo plazo en circunstancias en las que un estudio controlado con placebo por tiempo prolongado no fuera aceptable. El tiempo de observación luego de la discontinuación puede ser por un período determinado, puede incorporar los recursos de *early scape* o estar determinado por el tiempo de aparición de un evento específico.

### **Diseño add-on controlado con placebo**

Es un estudio de un nuevo fármaco controlado con placebo en pacientes que también reciben la terapéutica estándar. Este diseño es útil solo cuando el tratamiento estándar no es completamente efectivo. En estos estudios la eficacia se establece para la combinación de terapias y la dosis del nuevo fármaco a ser utilizada cuando se administra como monoterapia puede ser diferente de la dosis efectiva establecida para la combinación.

### **Diseños factoriales**

Los diseños factoriales se emplean para estudiar varias dosis de una droga experimental como monoterapia y en combinación con varias dosis de otro agente terapéutico propuesto para ser usado junto con la misma. Un solo estudio de este tipo puede ser suficiente para definir las propiedades de una amplia gama de combinaciones.

### **Disposición ANMAT 5330/97**

Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina que constituye el texto ordenado del Régimen de las Buenas Prácticas de Investigación

en Estudios de Farmacología Clínica aprobadas por la disposición 4854/96 de la misma administración.

### **Dosis adicionales**

Estudios en donde se aleatoriza a los sujetos entre una rama placebo y dos o mas ramas de distintas dosis fijas del tratamiento experimental. Permite la evaluación dosis-respuesta y puede ser particularmente útil para un estudio comparativo para asegurar una comparación justa entre tratamientos.

### **Efecto Hawthorne**

Fenómeno por el cual la gente cambia su comportamiento o *performance* temporalmente cuando se siente observada. Se refiere al fenómeno observado en el primero de una serie de experimentos que se realizaron entre 1924 y 1932 en una fábrica llamada *Hawthorne Works* de la *Western Electric Company* en Chicago. El objetivo inicial de los experimentos fue demostrar que una iluminación más potente aumentaba la productividad. Tras una serie de experimentos, los investigadores descubrieron que independientemente del cambio que se realizara en el ambiente de trabajo, las empleadas siempre aumentaban su productividad. Las conclusiones de estos estudios constituyeron hallazgo trascendente en el ámbito de la psicología industrial y organizacional. Sin embargo, algunos expertos cuestionan la veracidad de este efecto debido al diseño del experimento y sus interpretaciones defectuosas.

### **Efecto tiempo**

La mejoría aparente en los síntomas puede reflejar errores de medición o variaciones al azar en los síntomas de los pacientes a lo largo del tiempo.

### **Estudio aleatorizado - aleatorización**

Diseño experimental a través del cual se escogen las muestras o se administra un tratamiento al azar. Método o mecanismo para asignar sujetos a grupos de control o de tratamiento, de forma tal que el sujeto tenga una determinada probabilidad de recibir el tratamiento de interés.

### **Estudio multicéntrico**

Estudio clínico que se realiza en varios centros de investigación de acuerdo con un protocolo único.

### **Estudio de reemplazo**

Variante del diseño de *add-on* controlado con placebo que a veces puede proveer información sobre la monoterapia y que es particularmente aplicable para enfermedades crónicas. En un estudio de reemplazo se añade la droga experimental o placebo mediante asignación aleatoria al tratamiento convencional el cual luego es discontinuado. Luego se observa la capacidad de mantener los valores de la línea de base del paciente en el grupo con la droga experimental y en el grupo con placebo utilizando criterios de éxito predefinidos.

### **Estudio de tres ramas**

Se denomina estudios de tres ramas especialmente a aquellos que incluyen una rama de tratamiento activo como control y otra de placebo también como control. Un estudio de tres ramas permite rápidamente determinar si la dificultad de distinguir entre los efectos en la rama placebo y los efectos en la rama de droga experimental se deben a que la droga experimental es ineficaz o a que el estudio no tiene la capacidad de poner en evidencia a un tratamiento activo. La comparación entre los resultados en el grupo placebo con los de la rama de control activo brinda evidencia de la sensibilidad del ensayo. Es posible hacer que el número de individuos incluidos en la rama de tratamiento activo sea mayor que en la rama placebo a los fines de mejorar la precisión de la comparación con el tratamiento activo. Esta es una posibilidad que se considera importante y que puede hacer el estudio mas atractivo tanto para los pacientes como para los investigadores ya que hay una menor probabilidad de ser asignado a la rama placebo.

### ***International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)***

Iniciativa conjunta que involucra a autoridades reguladoras y a miembros de la industria basada en la investigación que se ocupa de trabajar en los requerimientos técnicos de los productos medicinales que contienen drogas nuevas. Es un proyecto único en su categoría que reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y los Estados Unidos y expertos de la industria farmacéutica de las tres regiones para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de productos. Se creó en una reunión en Bruselas en abril de 1990.

### Informe Belmont

El informe Belmont es un informe creado el 18 de abril de 1979 por el *United States Department of Health, Education, and Welfare* (el cual luego pasó a llamarse *Health and Human Services (HHS)*) titulado "*Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*" y que constituye un documento histórico importante en el ámbito de la ética médica. Su nombre se debe al lugar donde por primera vez se elaboró un borrador del mismo, el *Belmont Conference Center*.

El informe Belmont identifica 3 principios éticos fundamentales para toda investigación en seres humanos –respeto por las personas, beneficencia y justicia. Estos principios continúan siendo las bases para las normativas de la HHS sobre la protección de los individuos.

Actualmente continúa siendo un documento de referencia para los comités de ética que evalúan a los estudios clínicos para asegurar que los mismos cumplan con los principios éticos fundamentales.

### Margen de no inferioridad "delta"

En un estudio de no inferioridad, es una magnitud determinada  $\Delta$  respecto a la media de la curva de concentración plasmática en función del tiempo para una droga A tal que el intervalo de confianza de la curva de concentración plasmática en función del tiempo de otra droga B debe quedar completamente a la derecha del valor de  $-\Delta$  para que B sea considerada no inferior a A.

### Período de placebo limitado

En las situaciones en las que la administración de placebo como tratamiento a largo plazo no es aceptable, el empleo de un grupo de sujetos al que se le administra placebo durante un período corto al comienzo del estudio con control activo podría proveer la sensibilidad del ensayo (al menos para efectos de corto plazo). El estudio luego continúa sin el grupo placebo.

### Regresión a la media

Varios problemas de salud se resuelven por sí mismos independientemente del tratamiento. Es tendencia de los síntomas de regresar hacia la normalidad.

### Sensibilidad del ensayo

Sensibilidad de un ensayo es una propiedad de un estudio clínico definida como la capacidad de distinguir un tratamiento efectivo de uno menos efectivo o inefectivo. La sensibilidad del ensayo es importante en cualquier estudio pero tiene implicancias diferentes en [los estudios de superioridad y en los de no inferioridad]. Si un estudio que tiene la intención de demostrar eficacia mediante la demostración de superioridad de un tratamiento experimental sobre un tratamiento control carece de sensibilidad del ensayo fallará en demostrar que el tratamiento experimental es superior y fallará para conducir a una conclusión sobre eficacia. Por el contrario, si un estudio tiene la intención de demostrar eficacia demostrando que un tratamiento experimental es no inferior a un control activo pero carece de sensibilidad del ensayo, el estudio puede encontrar a un tratamiento no efectivo como no inferior y puede conducir a una conclusión errónea sobre eficacia.

Cuando dos tratamientos en un estudio demuestran tener diferente eficacia (por ejemplo, cuando un tratamiento es superior), ese hallazgo por sí mismo demuestra que el estudio tuvo sensibilidad del ensayo. Contrariamente, un estudio de no inferioridad exitoso (por ejemplo uno que ha mostrado no inferioridad) o un estudio de superioridad no exitoso, generalmente no contienen esa evidencia directa de sensibilidad del ensayo.<sup>32</sup>

### Tendencias seculares

Sesgo en los datos como consecuencia de los ciclos de una enfermedad.

### Tratamiento de rescate

Variante del diseño de *early escape* en el que debido a la ineficacia del tratamiento asignado la condición del paciente empeora de modo que el paciente requiere un tratamiento de rescate.

Un tratamiento de rescate es un tratamiento que se administra después de que el cuadro del paciente no ha respondido favorablemente a otros tratamientos.

## VII. Referencias y bibliografía consultada.

### Referencias

- Walach H. Placebo and placebo effects –a concise review. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003; 8(2):178–187.
- Salmo 116. Disponible en [www.lib.latrobe.edu.au](http://www.lib.latrobe.edu.au), obtenido el 3-Mar-2007.
- Roy V. y Roy T. Placebos: current status. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:396-409.
- Benson H. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it “remembered wellness.” *Ann Rev Med* 1996; 47:193-9.
- National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; 1-3, 6. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007.
- Hróbjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *EU J Clin Pharmacol* 1996; 50:345-348.
- Shapiro A.K. Factors contributing to the placebo effect. Their implications for psychotherapy. *Ann J Psychother* 1964; 18:73-88. (Cit. Roy V. y Roy T. Placebos: current Status. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:396-409).
- Turner J.A., Deyo R.A., Loeser J.D., Von Korff M., Fordyce W.E. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *J AM Med Assoc* 1994; 271:1609-14.
- Villagrán Moreno J.M. Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿es ético el uso del placebo? (el punto de vista del psiquiatra investigador) *Revista ICB digital: investigación clínica y bioética* 2005; 35. Disponible en <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/resumen/resumen35.pdf>, obtenido el 22-Feb-2007.
- Grahame Smith D.G., Aronson J.K. *Oxford textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. Placebos.* Oxford: Oxford University Press; 1984. pp.193-95. (Cit. Roy V. y Roy T. Placebos: current Status. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:396-409).
- Papakostas G. G. y Daras, M. D. Placebo, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001; 42(12):1614-25.
- García-Alonso F., Guallar E., Bakke O.M., Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:797-801. (Cit. Villagrán Moreno J.M. Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿es ético el uso del placebo? (el punto de vista del psiquiatra investigador) *Revista ICB digital: investigación clínica y bioética* 2005; 35. Disponible en <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/resumen/resumen35.pdf>, obtenido el 22-Feb-2007.
- Oh VMS. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* 1994; 309:69-70.
- Kienle G.S., Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1311-18.
- Beecher H.K. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159:1602-06. (Cit. Kienle G.S., Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1311-18.
- Hróbjartsson A., Gotzsche P.C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344:1594-602.
- Kirch I. The placebo effect: an interdisciplinary exploration. Specified nonespecifics: psychological mechanisms of placebo effects. Harrington A. ed. Cambridge MA: Harvard University Press; 1997. pp. 166-86. (Cit. Papakostas G. G. y Daras, M. D. Placebo, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001; 42(12):1614-25.
- Brody H. The placebo effect: an interdisciplinary exploration. The doctor as a therapeutic agent: a placebo effect research agenda. Harrington A. ed. Cambridge MA: Harvard University Press; 1997. pp. 77-92. (Cit. Papakostas G. G. y Daras, M. D. Placebo, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001; 42(12):1614-25.
- Benson H., Epstein M.D. The placebo effect. A neglected aspect in the care of patients. *J Am Med Assoc* 1975; 232:1225-27. (Cit. Roy V. y Roy T. Placebos: current status. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:396-409).
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding doctors in clinical research. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- Klimovski E, Saidon P, Nudelman L, Bignone I. Declaracion de Helsinki sus vicisitudes en los últimos 5 años. *Medicina* 2002; 62:365-370.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Amended by the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy,

October 1983. Comunicación personal el 5-Ene-2007.

- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Amended by the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Amended by the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. Comunicación personal el 5-Ene-2007.
- Human D. y Fluss S.S. The world Medical Association's Declaration of Helsinki: historical and contemporary perspectives. 5º borrador 24-Jul-2001. Disponible en <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>, obtenido el 6-Ene-2007.
- Levine R.J. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-34.
- Huitfeldt B., Danielson L., Ebbutt A., Schmidt K. Choice of control in clinical trials--issues and implications of ICH-E10. *Drug Information Journal*; 2001 Oct-Dec. Disponible en [http://findarticles.com/p/articles/mi\\_qa3899/is\\_200110/ai\\_n8995205](http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3899/is_200110/ai_n8995205), obtenido el 10 de enero de 2007.
- International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonized tripartite guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials E10, 2000.
- Delgado M. y Palma S. Propiedades estadísticas del placebo. *Revista ICB digital: Investigación clínica y bioética* 2006; 40. Disponible en <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/resumen/resumen40.pdf>, obtenido el 3-Dic-2006.
- Lyons D.J. Use and abuse of placebo in clinical trials. *Drug Inf J* 1999; 33: 261-4.
- National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Guideline 11. Choice of control in clinical trials. Geneva, 2002. Disponible en [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm), obtenido el 10 de diciembre de 2006.
- Glass, K. C. y Waring D., Effective Trial Design Need Not Conflict with Good Patient Care. *American Journal of Bioethics* 2002; 2(2): 25-26 (Cit. National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
- Rothman, K. J., Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000; 321(7258): 442-5.
- Weijer, C., Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schizophrenia Research* 1999; 35(3): 211-8; discussion 227-36. (Cit. National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
- Huston P., Peterson R., Withholding proven treatment in clinical research, *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 912-14.
- Temple, R. and S. S. Ellenberg, Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 455-63.
- Fritze J. y Moller H.J., Design of clinical trials of antidepressants: should a placebo arm be included? *CNS Drugs* 2001; 15(10): 755-764. (Cit. National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
- Miller, F. G. and H. Brody, What Makes Placebo-Controlled Trial Unethical? *American Journal of Bioethics* 2002; 2(2): 3-9. (Cit National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible

- en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
- Leon, A., Can placebo controls reduce the number of nonresponders in clinical trials? A power-analytic perspective. *Clinical Therapeutics*, 2001; 23(4): 596 - 603. (Cit. National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
  - Miller, F. G., Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biological Psychiatry* 2000; 47(8): 707-16. (Cit. National Placebo Initiative. Final report of the National Placebo Working Committee on the appropriate use of placebos in clinical trials in Canada. 2004; iii-vii, 14-85. Disponible en <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/25139.html>, obtenido el 20-Feb-2007).
  - United States Department of Health and Human Services. Institutional Review Board Guidebook. Disponible en [http://www.hhs.gov/ohrp/irb/irb\\_chapter4.htm#f11](http://www.hhs.gov/ohrp/irb/irb_chapter4.htm#f11), obtenido el 20-Feb-2007.
  - Khan A., Khan S. R., Leventhal R. M., Brown W. A., Symptom Reduction and Suicide Risk Among Patients Treated With Placebo in Antipsychotic Clinical Trials: An Analysis of the Food and Drug Administration Database *Am J Psychiatry* 2001; 158:1449-54
  - Ader R. The Placebo: an interdisciplinary exploration. The role of conditioning in pharmacotherapy. Harrington A., editor. Cambridge: Harvard University Press; 1997. pp. 138-65. (Cit. Roy V. y Roy T. Placebos: current status. *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33:396-409).
  - Emanuel E. J. y Miller F. G. The ethics of placebo controlled trials – a middle ground. *N Eng J Med* 2001; 345: 915-9.
  - Bolaños R. Comunicación personal a la autora. 4-Abr-2007.

## Bibliografía consultada

- Bhutta Z. A. Ethics in international health research: a perspective from the developing world *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80:114-120.
- Brennan T. A. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki - Will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341: 527-31.
- Cruz Culebra N. Controversias metodológicas y éticas sobre el uso de placebo en ensayos clínicos en psiquiatría *Revista ICB digital: investigación clínica y bioética* 2006; 42. Disponible en <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/articulo/articulo42.pdf> obtenido el 16-Dic-2006.
- Editorial. Is there place for placebo controlled trials in the treatment of affective disorders? *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; 28(2):89-90.
- Editorials. Placebo mania *BMJ* 1996; 313:3-4.
- Ellenberg S. S. y Temple R. Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 2: Practical Issues and Specific Cases *Ann Intern Med* 2000 133: 464-70.
- EMEA/17424/01. EMEA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. London, Jun-2001 Disponible en <http://www.emea.eu.int/>. Obtenido el 20-Jul-2006.
- Evans M. Justified deception? The single blind placebo in drug research *J. Med. Ethics* 2000; 26:188-193.
- Gale E.A.M. The Hawthorne studies -a fable for our times? *J Q Med* 2004; 97: 439-49
- Goldney R. D. y Stoffell B. F. Ethical issues in placebo-controlled trials in Alzheimer's disease *MJA* 2000; 173: 147-148.
- Lapierre Y. D. Placebo: Pro & con *Nacional Council on Ethics in human research Canada communiqué* 1998; 8(2) Disponible en <http://www.ncehr-cnerh.org/english/communique2/Placebo.html>, obtenido el 18-Ene-2007.
- Ministerio de Salud y Acción Social. ANMAT. Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología clínica. Disposición 5330/97. Bs. As. Argentina, 1997.
- Noble R. E. S., Gelfand L. A., DeRubeis R. J. Reducing Exposure of Clinical Research Subjects to Placebo Treatments *J Clin Psychol* 2005; 61: 881-92.
- Rothman K. J., Michels K. B. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl. J Med* 1994; 331: 394-98.
- Senn S. J. Are placebo run ins justified? *BMJ* 1997; 314(7088): 1191-93.
- Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nüremberg Code. *N Engl J Med* 1997; 337:1436-40.
- Simon R. Are Placebo-Controlled Clinical Trials Ethical or Needed When Alternative Treatment Exists? *Annals of Internal Medicine* 2000; 133(6):474-75.

- Villeneuve P. J. The placebo standard in regulatory market approval: Why the Declaration of Helsinki has been ignored for 35 years *MJM* 2001; 6: 52-55.
- Weijer C. Placebo trials and tribulations *CMAJ* 2002; 166.

