

Consideraciones éticas y metodológicas sobre la utilización del placebo

JAVIER BORJA VILLEGAS*

RESUMEN

La palabra placebo procede del verbo latino placere, que significa complacer y que se puede definir como la respuesta que se produce en una persona enferma, como consecuencia de la administración de un tratamiento, pero que no puede considerarse como un efecto específico de éste. El placebo se utiliza en investigación clínica con diferentes objetivos y es, desde un punto de vista metodológico, el mejor tratamiento control, puesto que permite determinar el efecto absoluto del tratamiento en estudio, sin olvidar, por supuesto, que la comparación con el tratamiento estándar es fundamental para situar el nuevo tratamiento en terapéutica y determinar su eficacia y seguridad relativas. En el presente artículo el autor hace referencia a una serie de consideraciones de índole ético y metodológico acerca de la utilización del placebo en investigación clínica y, brevemente, en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Placebo. Efecto nocebo. Investigación clínica. Metodología. Ética. Asistencia. Clínica habitual.

ABSTRACT

The origin of placebo word is latin language and signifies to be pleased, and can be defined as the response after a treatment administration but can not be considered as an specific effect of such treatment. Placebo is used in clinical research with different objectives and, from a methodological point of view, is the best control treatment because it allows to determine the absolute effect of the study treatment, although the comparison with the gold standard is basic to position the new treatment in therapeutics and to evaluate the relatives efficacy and safety. In this article the author comments some ethgical and methodological questions referring to the placebo use in clinical research and, briefly, in the clinical practice. (DOLOR. 2022;37:82-5)

Keywords: Placebo. Nocebo effect. Clinical research. Methodoly. Ethics. Clinical practice.

Corresponding author: J. Borja Villegas, jborjavillegas@outlook.es

La palabra placebo procede del verbo latino *placere*, que significa complacer, y se refiere al deseo y a la voluntad de una persona que busca el cuidado y la ayuda del médico para ser curado¹. Los placebos pueden ser puros o impuros. Los placebos puros están constituidos por sustancias inertes de las cuales se conoce que no poseen en sí mismas ninguna acción ni efecto farmacológico, mientras que un placebo impuro contiene alguna sustancia con cierta actividad farmacológica, pero irrelevante para la condición tratada¹. En investigación clínica la norma es la utilización del placebo puro, mientras que el placebo que se utiliza en la asistencia clínica, en ocasiones, es el placebo impuro².

El efecto placebo se puede definir como la respuesta que se produce en una persona enferma como consecuencia de la administración de un tratamiento, pero que no puede considerarse como un efecto específico de este³. De acuerdo con Baños y Farré², el efecto placebo depende de distintos factores, algunos relacionados con el paciente y su enfermedad, otros con el médico o terapeuta y también algunos relativos a la propia intervención. Se ha propuesto, asimismo, que el efecto placebo puede deberse a causas tales como la liberación de endorfinas en la reducción del dolor, aumento de los niveles de dopamina endógena en pacientes con enfermedad de Parkinson y cambios en el tono de la musculatura bronquial y en el valor de flujo espiratorio máximo en asmáticos⁴. La administración de un placebo también puede causar efectos negativos como, por ejemplo, reacciones adversas. Cuando ocurre esto se habla de efecto nocebo⁴.

EL PLACEBO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El placebo se utiliza en investigación clínica con diversas finalidades, que pueden verse en la tabla.

Utilización del placebo como grupo control

La falta de un grupo control dificulta la atribución de los resultados obtenidos al factor de estudio o a otros efectos que no se han controlado. Dichos efectos son, principalmente, los siguientes:

- Efecto Hawthorne. El efecto Hawthorne es una respuesta inducida por el conocimiento de los participantes de que están siendo estudiados³. La participación en un estudio puede cambiar el comportamiento de los individuos tanto en el grupo de tratamiento activo como en el grupo control.

Tabla. Utilización del placebo en los ensayos clínicos

Como grupo control
En diseños <i>add-on</i>
Para lograr un enmascaramiento mediante doble simulación (<i>double dummy</i>)
Durante el periodo de preinclusión (<i>run-in</i>)
En la fase de «lavado» entre dos periodos de tratamiento activo en los diseños cruzados
Ensayos con «muestras enriquecidas de pacientes»

El hecho de explicarles en qué consiste el estudio, unido a que durante un tiempo deban visitar al médico con mayor frecuencia, puede hacer que los pacientes alteren sus hábitos y, como consecuencia de ello, se obtenga una respuesta que no pueda ser atribuida al factor de estudio. En los estudios sin grupo control es muy difícil discernir entre el efecto de la intervención y el debido al hecho de saberse estudiado. Con un grupo control este efecto no se elimina, pero es de esperar que ocurra por igual en ambos grupos y, de este modo, es posible conocer cuál es el verdadero efecto de la intervención³.

- Efecto placebo. Ya comentado anteriormente.
- Regresión a la media. La regresión a la media es la tendencia que tienen los valores de una variable, cuando están alejados de la media, a acercarse a este valor cuando dicha variable es medida varias veces². La regresión a la media es fuente de muchos errores en la interpretación de los resultados de un estudio. Sin embargo, cuando se dispone de un grupo control este fenómeno no desaparece pero se controla, ya que es de suponer que sucederá en ambos grupos por igual³.
- Evolución natural. Cuando el curso habitual de una enfermedad tiende hacia su resolución, los esfuerzos terapéuticos pueden coincidir con la recuperación observada, pero no ser su causa. De ahí la importancia de disponer de un grupo control³.

El placebo es, desde un punto de vista metodológico, el mejor tratamiento control, puesto que permite determinar el efecto absoluto del tratamiento en estudio, sin olvidar, por supuesto, que la comparación con el tratamiento estándar es fundamental para situar el nuevo tratamiento en terapéutica y determinar su eficacia y seguridad relativas⁵. No obstante, debe remarcar que se ha abusado de la comparación con placebo porque es más fácil encontrar diferen-

cias estadísticamente significativas con placebo que con tratamiento activo³.

En los ensayos clínicos de fase I es frecuente la utilización de placebo con el fin de evitar sesgos en la caracterización de algunos efectos farmacológicos⁶.

En los ensayos cuyo objetivo principal es estudiar la eficacia de un tratamiento, el uso de placebo como control implica que ese grupo de participantes no recibirá un tratamiento farmacológicamente activo, lo cual no genera problemas cuando no existe un tratamiento de eficacia demostrada, pero cuando existe una opción terapéutica aceptada como eficaz en la situación clínica de interés, esta debería ser la alternativa de comparación³, independientemente de las respuestas al placebo que se hayan evidenciado en diversos trastornos y salvo excepciones que se comentarán más adelante, todo ello a pesar de que la misma EMA (Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency*) admite el uso de placebo en ensayos clínicos en enfermedades que tienen tratamientos de eficacia probada como, por ejemplo, la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR)⁷. En este caso, el placebo sería aceptable únicamente en aquellos pacientes en que los tratamientos aprobados hubieran fracasado previamente. En otras circunstancias, el uso de placebo como grupo control en la EMRR no es ético. Debe tenerse en cuenta, además, que el paciente acude al hospital o al centro de asistencia primaria para ser diagnosticado y recibir el mejor tratamiento posible desde el punto de vista científico (principio de beneficencia).

Por supuesto, lo anterior no quiere decir que no pueda utilizarse nunca placebo, aun existiendo tratamientos eficaces, por ejemplo en situaciones en que su uso no entrañe un riesgo ni un sufrimiento de cierta relevancia clínica para los pacientes. Además, no debe olvidarse que el paciente puede retirarse del estudio cuando lo desee y que, en caso necesario, se aplicará un tratamiento de rescate lo antes posible. También podría aceptarse el uso del placebo en aquellas entidades en las que los tratamientos aprobados muestran una eficacia muy poco relevante desde el punto de vista clínico. Todo lo anterior tras leer el paciente la hoja de información al paciente (claramente redactada y suficientemente explicativa), recibir todas las explicaciones que requiera por parte de su médico, y firmar el consentimiento informado.

El placebo en diseños *add-on*

El diseño *add-on* consiste en que todos los pacientes reciben el tratamiento estándar de la enfermedad y

son asignados de forma aleatoria a recibir un nuevo tratamiento en investigación o un placebo. Un ejemplo de este diseño sería el estudio EMPEROR-Reduced⁸, en el que se estudió la eficacia de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida.

El placebo para lograr un enmascaramiento mediante doble simulación (*double dummy*)

El enmascaramiento mediante doble simulación permite comparar tratamientos con diferente forma farmacéutica y/o administrados por vías distintas. Por ejemplo, si se desea comparar un comprimido con un inyectable, los pacientes eran asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con comprimido activo + placebo inyectable o comprimido placebo + inyectable activo. Por supuesto, los placebos tendrán que ser idénticos a las formas activas. Un ejemplo de este uso del placebo sería el estudio VERO⁹, en el que se comparó teriparatida con risedronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave.

El placebo durante el periodo de preinclusión (*run-in*)

Un periodo de preinclusión (*run-in*) puede ser útil para saber si los pacientes cumplen con el tratamiento y con las pautas prescritas, si responden al placebo, o bien para obtener una medición basal más válida y consistente antes de incluirlos en el ensayo¹⁰. En ensayos clínicos en hipertensión arterial con un nuevo antihipertensivo, la EMA recomienda un periodo de *run-in* de 2-4 semanas para estabilizar los niveles basales de tensión arterial. Este periodo puede ser prolongado para evitar el fenómeno de regresión a la media¹¹.

Hay que tener en cuenta que, en términos generales, la eliminación de pacientes respondedores al placebo o no cumplidores puede dificultar la extrapolación de los resultados a la población general a quien va dirigido el tratamiento objeto del estudio.

El placebo en la fase de «lavado» entre dos periodos de tratamiento activo en los diseños cruzados

En los ensayos clínicos con diseño cruzado la administración de los tratamientos se hace en periodos distintos cuya sucesión temporal debe predeterminarse, usualmente, de forma aleatoria. En estos casos, la administración de los tratamientos deberá estar separada con un periodo intermedio de «lavado», en el que se puede utilizar placebo. El objetivo del periodo de «lavado» es evitar la persistencia del efecto después de interrumpir el tratamiento (efecto *carry-over*).

El placebo en ensayos con «muestras enriquecidas de pacientes»

El *Royal College of Psychiatrists* del Reino Unido propuso la posibilidad de incluir en ensayos iniciales «muestras enriquecidas de pacientes» con elevadas proporciones de respondedores potenciales al tratamiento¹². Dos estudios en enfermedad de Alzheimer, descritos en una revisión de Borja Villegas y García-Barbal¹³, ilustran este diseño. En ambos ensayos existió una fase previa de titulación de dosis en la que se determinó, frente a placebo y con un diseño cruzado, la «mejor dosis» (*best dose*) del fármaco objeto del estudio, definiéndose como tal aquella con la que se obtuvo una mejor respuesta con una tolerancia aceptable. Se consideró como respuesta clínicamente relevante la disminución de, al menos, cuatro puntos, en la *Alzheimer's Disease Assessment Scale*. Posteriormente, aquellos pacientes en los que se pudo determinar la «mejor dosis» fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos paralelos, a recibir tratamiento con medicación activa durante seis semanas, lo cual es un periodo corto. Estos estudios pueden ser criticables en algunos aspectos: en primer lugar, en la fase de titulación de dosis con diseño cruzado podría haber existido un efecto *carry-over* y, en segundo lugar, los pacientes en los que no se pudo determinar la «mejor dosis» fueron excluidos de la fase paralela de los estudios, lo cual podría cuestionar los resultados de estos en cuanto a eficacia.

EL PLACEBO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

A pesar de que este es un tema que genera gran controversia, es el clínico el que debe decidir si, en ciertas situaciones (p. ej., falta de tratamientos eficaces

y/o intolerancia a estos), es apropiado tratar al paciente con un placebo, generalmente impuro, o no, así como «permitir» al paciente que siga utilizando un placebo, generalmente impuro, que ya venía tomando antes de la visita y con el que sentía mejoría de sus síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Aragón S, Benedí J. Placebos. Pasado y presente. *Farmacia Profesional*. 2004;18(9):74-7.
2. Baños Díez JE, Farré Albadalejo M. Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002.
3. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5.ª edición. Barcelona: Elsevier; 2019.
4. Lam Díaz RM, Hernández Ramírez P. El placebo y el efecto placebo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014;30(3):214-22.
5. Avendaño C, Armijo JA. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. *Farmacoepidemiología*. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2014. pp. 193-205.
6. Sáenz Campos D, Bayés MC, Martín S, Barbanj MJ. El ensayo clínico: investigación experimental, fases de investigación clínica y diseño experimental (I parte). *Rev Cost Cienc Med*. 1995;16(4):49-58.
7. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [Internet]. European Medicines Agency; 26 de marzo de 2015. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis>
8. Packer M, Anser SD, Butler J, Filippatos G, Pocock P, Carson J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
9. Kendler DL, Martin F, Cerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):230-40.
10. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma; 1994.
11. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension [Internet]. European Medicines Agency; 23 de junio de 2016. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension>
12. Royal College of Psychiatrists. Draft guidelines for testing antidementia drugs. Londres: Royal College of Psychiatrists; 1991.
13. Borja Villegas J, García-Barbal J. Evaluación clínica de la eficacia de los fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Consideraciones metodológicas. *Rev Clin Esp*. 1993;193(8):445-8.