



UTILIZACIÓN DE PLACEBO EN INVESTIGACIÓN

Rita Nogueiras Álvarez

médico residente de Farmacología Clínica
(Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)



¿Píldora...o placebo?

UTILIZACIÓN DE PLACEBO EN INVESTIGACIÓN

Rita Nogueiras Álvarez

médico residente de Farmacología Clínica
(Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA



ASOCIACIÓN DE ACADEMIAS DE LA
LENGUA ESPAÑOLA

Diccionario de la lengua española

Edición del Tricentenario

Actualización 2020

placebo

Del lat. *placēbo* 'agradaré', 1.ª pers. de sing. del fut. imperf. de indic. de *placēre* 'agradar'.

1. *m.* Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto favorable en el enfermo, si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción.

Real Academia Española © Todos los derechos reservados

Rita Nogueiras Álvarez

médico residente de Farmacología Clínica (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

Efecto placebo

Aunque los placebos suelen considerarse fisiológicamente inactivos, a veces pueden presentar ciertos efectos, tanto beneficiosos como nocivos. Estos efectos parecen estar relacionados con la suposición de que el producto funcionará; la anticipación de efectos *adversos* se denomina a veces efecto nocebo. El efecto placebo suele ocurrir con respuestas subjetivas (p. ej., dolor, náuseas) más que con objetivas (p. ej., tasa de cicatrización de las úlceras de las piernas, tasa de infecciones de quemaduras).

La **magnitud de la respuesta** varía con muchos factores, que incluyen:

- La **confianza que ha expresado el médico** ("esto lo va a hacer sentir mucho mejor" frente a "existe la posibilidad de que esto pueda ayudarte")
- **La seguridad de la creencia del paciente** (el efecto es mayor cuando los pacientes están seguros de estar recibiendo un fármaco activo que cuando saben que existe una posibilidad de que reciban un placebo)
- **Tipo de placebo** (p. ej., los agentes inyectables tienen mayor efecto placebo que los orales)
- **No todos responden a los placebos, y no es posible predecir quién responderá**; se han postulado teorías acerca de las correlaciones entre las características de personalidad y la respuesta a los placebos, pero no están bien establecidas. Sin embargo, los individuos con una personalidad dependiente que desean agradar a sus médicos es más probable que comuniquen efectos beneficiosos; aquellos con una personalidad histriónica es más probable que no comuniquen ningún efecto, bueno o malo.

ARTÍCULO ESPECIAL

¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio



Diego Gracia^a, Juan Lahuerta^b, Xavier Carné^c y Rafael Dal-Ré^b

^aDepartamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

^bDepartamento Médico. GlaxoSmithKline S.A. Tres Cantos. Madrid. España.

^cServicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

ARTÍCULO ESPECIAL

¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (y II). Relación beneficio/riesgo y consentimiento informado. Conclusiones



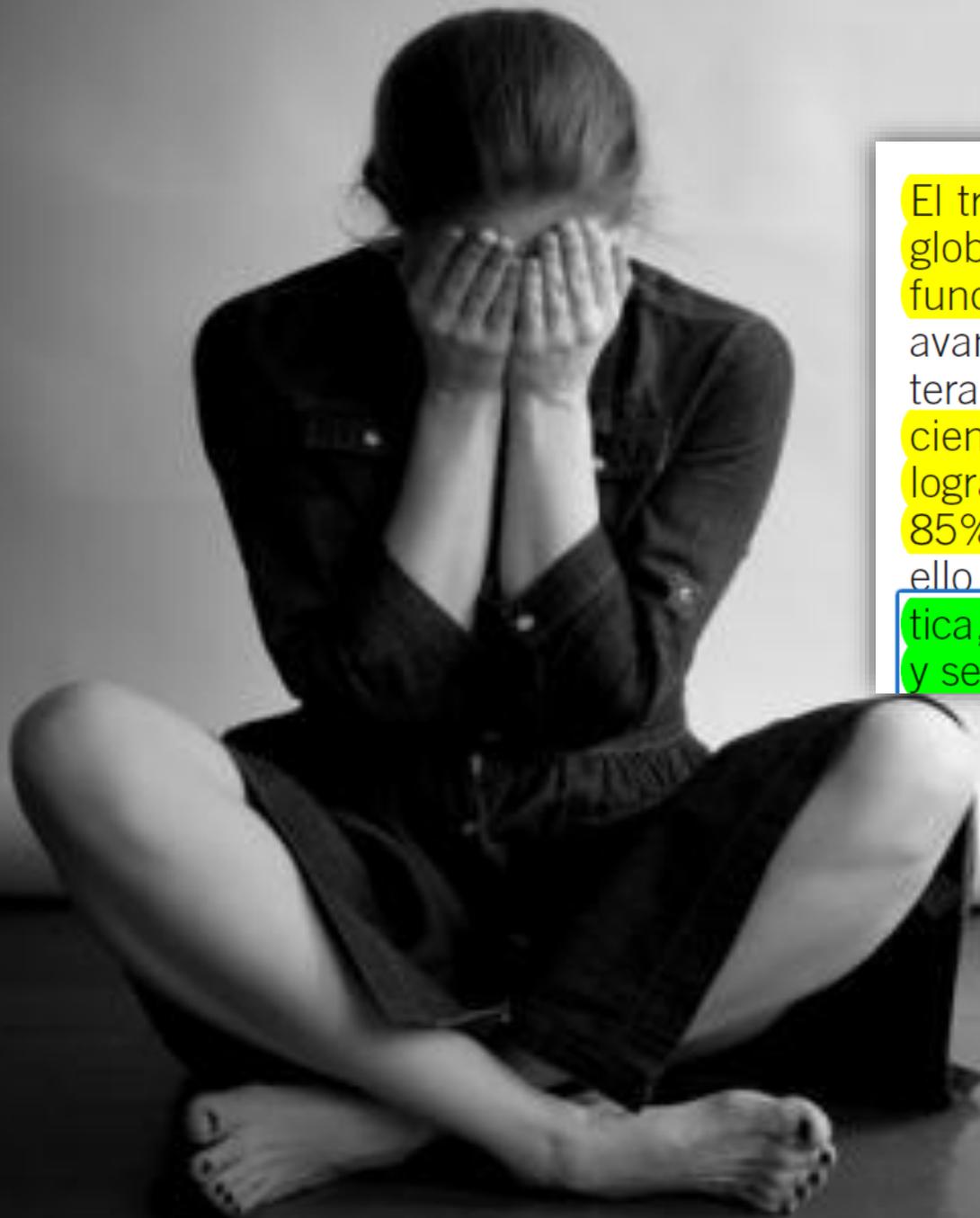
Juan Lahuerta^a, Diego Gracia^b, Miquel Casas^c y Enrique Baca^d

^aDepartamento Médico. GlaxoSmithKline S.A. Tres Cantos. Madrid.

^bDepartamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

^cServicio de Psiquiatría. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona.

^dServicio de Psiquiatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.



El trastorno depresivo mayor (TDM) supone la cuarta causa global de morbilidad¹ por su frecuencia, gravedad, afección funcional y riesgo vital para el paciente². A pesar de los avances realizados en las últimas 4 décadas en la farmacoterapia de esta enfermedad, menos de la mitad de los pacientes tratados con los fármacos actualmente disponibles logran un alivio adecuado de sus síntomas y entre el 50 y el 85% de ellos sufren una recaída de su enfermedad³. Es por ello que el TDM supone una importante necesidad terapéutica, que precisa de fármacos antidepresivos más efectivos y seguros para su adecuado tratamiento⁴.

REFERENCIA: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

Los fármacos antidepresivos deben demostrar su eficacia de modo concluyente para obtener la autorización de comercialización por las instituciones sanitarias reguladoras.

La FDA y EMA han publicado directrices sobre la adecuada evaluación clínica de fármacos antidepresivos como soporte de una solicitud de autorización de comercialización.

Aunque dichos documentos indican que tales directrices no pretenden ser una prescripción absoluta, el hecho es que sus recomendaciones dirigen de modo decisivo el diseño de los ensayos clínicos (EC) con fármacos antidepresivos.

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

Los 2 documentos citan expresamente la **conveniencia de demostrar la eficacia antidepresiva de un nuevo fármaco frente a placebo** [a,b].

En concreto, el documento de la EMA (punto 2.1, «Utilización de placebo») indica que, «desde un punto de vista científico, se necesitan comparaciones aleatorizadas, a doble ciego, con placebo, para permitir una evaluación adecuada de la eficacia, aunque la demostración de superioridad sobre un fármaco comparativo activo podría ser una alternativa aceptable»

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

[a] U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration. Guidelines for the clinical evaluation of antidepressant drugs. Office of Training and Communication. Drug Information Branch. Rockville, Md. EE, UU., S.A. 1977.

[b] Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression CMP/EWP/518/97. Rev. 1. Londres, 2002.



La polémica se centra en ***si es éticamente aceptable utilizar únicamente un placebo como grupo de comparación en un EC, en situaciones clínicas en las que hay disponibles tratamientos eficaces.***

En ocasiones, las opiniones se han polarizado.

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor?

(I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).



La polémica
trastorno
En octubre

El detonante que ha reabierto esta polémica ha sido la revisión de la **Declaración de Helsinki** por la 52ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, celebrada en **Edimburgo en octubre de 2000**.

ries

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor?

(1). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

La revisión aprobada por la Asamblea General en **Edimburgo 2000**. Entre las aportaciones más relevantes de esta actualización se encuentran los siguientes:

- Debe siempre proporcionarse a los participantes en el proyecto de investigación, el mejor tratamiento disponible, aunque excepcionalmente se podría utilizar como comparador el placebo.
- Una vez finalizado el experimento, se debe proporcionar a todos los participantes en el mismo, el tratamiento que haya demostrado ser más eficaz.
- En cualquier caso, e independientemente de los resultados obtenidos éstos deben ser publicados.
- El paciente debe conocer los intereses financieros que tiene el investigador, por lo que se le debe informar de los mismos al solicitar su consentimiento

Rita Nogueiras Álvarez

médico residente de Farmacología Clínica (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Nota de Clarificación del Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

... en el momento, el tratamiento que
... demostrado ser más eficaz.

Particularidades de la investigación clínica en el ámbito de la Psiquiatría:

- Características de las enfermedades: ausencia de marcadores biológicos o de técnicas de imagen diagnósticas; criterios de evaluación basados en síntomas → expresión SUBJETIVA.
- Por todo lo anterior, los resultados suelen mostrar GRAN VARIABILIDAD EN EL EFECTO MEDIDO y, con frecuencia, una elevada respuesta a placebo.
- Es frecuente que se planteen CUESTIONES ÉTICAS relativas al respecto del DERECHO DE AUTONOMÍA del sujeto (ya que los trastornos psiquiátricos pueden alterar el ánimo, la cognición y otras funciones superiores, así como favorecer que se establezcan relaciones de dependencia entre el paciente y el médico investigador) → esto afecta a la VALIDEZ DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor?

(I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

Requisitos que deben ser considerados para decidir si un EC puede calificarse de ético →

Emanuel *et al.* proponen 7 requisitos que deben ser considerados en su conjunto para decidir si un EC puede calificarse de ético [Tabla 1].

Ninguno de estos principios es de por sí suficiente, siendo necesario que todos se cumplan.

TABLA 1

Requisitos éticos de la investigación clínica según Emanuel *et al.*²⁴

Valor de la investigación
Validez científica del estudio
Selección justa del participante
Relación beneficio/riesgo favorable
Proceso de revisión independiente del estudio
Consentimiento informado
Respeto de los derechos del sujeto

Estos requisitos son universales, aunque deben adaptarse a las circunstancias sanitarias, económicas, culturales y tecnológicas donde se realiza la investigación clínica.

El uso de placebo como control influye decisivamente sobre varios de estos requisitos éticos...

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, *Medicina Clínica*, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

Requisitos que deben ser considerados para decidir si un EC puede calificarse de ético →

Emanuel *et al.* proponen 7 requisitos que deben ser considerados en su conjunto para decidir si un EC puede calificarse de ético [Tabla 1].

Ninguno de estos principios es de por sí suficiente, siendo necesario que todos se cumplan.

TABLA 1

Requisitos éticos de la investigación clínica según Emanuel *et al.*²⁴

Valor de la investigación	←
Validez científica del estudio	←
Selección justa del participante	
Relación beneficio/riesgo favorable	←
Proceso de revisión independiente del estudio	
Consentimiento informado	←
Respeto de los derechos del sujeto	

Estos requisitos son universales, aunque deben adaptarse a las circunstancias sanitarias, económicas, culturales y tecnológicas donde se realiza la investigación clínica.

El **uso de placebo** como control influye decisivamente **sobre varios de estos requisitos éticos...**

REFERENCIA:

ARTÍCULO PRINCIPAL: Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).

PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

**1. VALOR
INTRÍNSECO DE LA
INVESTIGACIÓN**

**2. VALIDEZ
CIENTÍFICA DEL
ENSAYO CLÍNICO**

**3. RELACIÓN
BENEFICIO/RIESGO**

**4.
CONSENTIMIENTO
INFORMADO**

REFERENCIAS:

- Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, *Medicina Clínica*, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).
- Juan Lahuerta, Diego Gracia, Miquel Casas, Enrique Baca, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (y II). Relación beneficio/riesgo y consentimiento informado. Conclusiones, *Medicina Clínica*, Volume 123, Issue 15, 2004, Pages 585-590, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74605-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74605-9).

PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

1. VALOR INTRÍNSECO DE LA INVESTIGACIÓN

Para poder etiquetar como “**ÉTICA**” una investigación, el RESULTADO PREVISIBLE de ésta debe SER VALIOSO PARA LOS PARTICIPANTES y PARA LA SOCIEDAD.

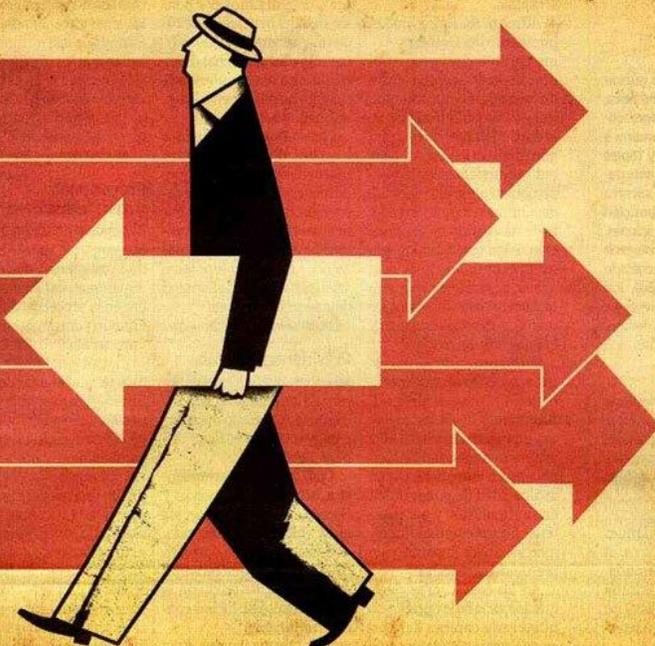
Dos razones sustentan la base ética de este principio:

1. Hacer un *uso responsable de recursos* finitos y
2. *Evitar la explotación de los sujetos participantes.*



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

1. VALOR INTRÍNSECO DE LA INVESTIGACIÓN



*Los detractores del uso de placebo en los EC controlados con placebo alegan que este tipo de estudios NO proporcionan información sobre la que tomar decisiones clínicas en la vida real, ya que la práctica clínica no supone decidir entre administrar un fármaco antidepresivo o un placebo.

*Cuando se plantea realizar una comparación formal entre un nuevo fármaco antidepresivo y el “mejor método terapéutico probado”, hay diversas cuestiones importantes que deben tomarse en consideración.

- Por un lado, las relativas al fármaco que se considera el “mejor” método probado (dosis, forma de administración, duración del tratamiento)
- Y otras, sobre cuál de los aspectos del tratamiento debe ser considerado: eficacia, seguridad, tolerabilidad y calidad de vida, entre otros.

PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

1. VALOR INTRÍNSECO DE LA INVESTIGACIÓN

Posiblemente *no hay un único fármaco antidepresivo establecido que reúna en sí la idoneidad para todas estas características* y, por lo tanto, la comparación justa debería establecerse con más de una de las posibles opciones terapéuticas disponibles. → en la práctica, esto se traduciría en la realización de varios EC comparativos con diferentes fármacos antidepresivos, con los problemas de validez científica, de relación riesgo/beneficio y de coste económico de la investigación que se consideran a continuación y que harían **impracticable su realización, o difícilmente interpretables sus resultados.**

Existen alternativas a una demostración de eficacia superior de un nuevo fármaco antidepresivo, las cuales proporcionan una idea de su valor terapéutico frente a otros antidepresivos establecidos. Se han propuesto los **EC cuyo objetivo sea la demostración de equivalencia o de no-inferioridad frente a un control activo como la alternativa** que podría resolver los dilemas éticos y metodológicos aquí planteados.



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

2. VALIDEZ CIENTÍFICA DEL ENSAYO CLÍNICO

Un EC que **NO puede proporcionar la respuesta** a la pregunta que se plantea es intrínsecamente **NO ético**, ya que expone a los participantes a riesgos sin que se obtenga nada a cambio, y malgasta los recursos finitos disponibles para investigación.

Del mismo modo, tampoco es ético cuando la respuesta exacta que se busca ya ha sido contestada en el mismo ámbito.

De aquí la importancia del **concepto de “equipoise”** (“equilibrio entre varias influencias o aspectos de una situación, de modo que ninguno es más importante que otro), que señala la necesidad ética de que exista una duda razonable acerca de la superioridad de un tratamiento sobre el otro para justificar la realización del estudio.



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

2. VALIDEZ CIENTÍFICA DEL ENSAYO CLÍNICO



El **EC aleatorizado y controlado** es el método de referencia para determinar la eficacia de un fármaco.

Para demostrar la eficacia (o seguridad) de un fármaco es posible diseñar 3 tipos de EC que contrasten hipótesis nulas diferentes [Tabla 2].

TABLA 2

Tipos de contrastes de hipótesis nulas en los ensayos clínicos

Superioridad	Tratamiento experimental mejor que el tratamiento control
Equivalencia	Tratamiento experimental no muy diferente del tratamiento control (ni mucho mejor ni mucho peor)
No inferioridad	Tratamiento experimental no mucho peor que el tratamiento control

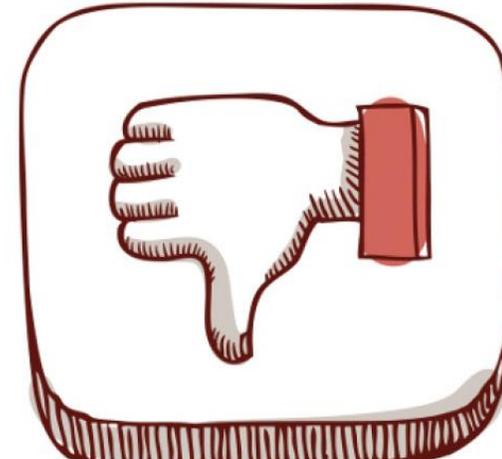
La magnitud de la diferencia entre los 2 tratamientos para rechazar la hipótesis nula se fija *a priori* en cada caso, a partir de consideraciones clínicas.

Mientras que los EC con un control de fármaco activo pueden corresponder a cualquiera de las 3 categorías, **los EC controlados con placebo siempre caen en la categoría de demonstración de superioridad**, ya que no sería ético pretender otro objetivo.

PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

3. RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

La cuestión que se plantea aquí tiene que ver con la **aplicación del PRINCIPIO ÉTICO DE BENEFICIENCIA**. El respeto a este principio en el ámbito de la investigación clínica supone que un estudio sólo es justificable **cuando se reducen al mínimo los riesgos y se potencian al máximo los posibles beneficios** para los participantes.

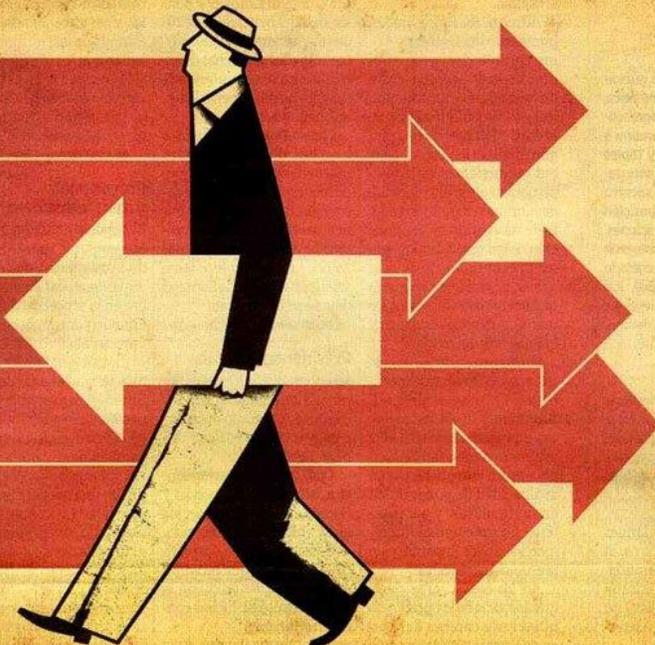


PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

3. RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

*Es evidente que el paciente con depresión mayor no obtiene ningún beneficio farmacoterapéutico directo al recibir placebo como parte de un EC. Esto NO equivale a decir que no recibe ningún beneficio por su participación, ya que, indirectamente puede beneficiarse de una atención psiquiátrica más estrecha y de la acción del efecto placebo sobre el curso de su enfermedad.

*Los riesgos que corre un paciente que recibe placebo no son atribuibles a éste, sino a dejar de recibir un tratamiento activo para su episodio depresivo. Éstos son, por un lado, el sufrimiento de padecer los síntomas y una incapacidad funcional, laboral y social durante el periodo que dura el estudio. Por otro lado, existe un riesgo de que el paciente cometa suicidio debido a una depresión no controlada. Finalmente, podría existir un riesgo hipotético de que la prolongación de una depresión no controlada lleve a un daño irreversible que haga en el futuro más intensa o resistente su enfermedad o con mayor propensión a recidivas.



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

3. RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

Un planteamiento que se ha avanzado para resolver el conflicto ético de la utilización de placebo es seleccionar a pacientes con TDM que

... NO hayan respondido a uno o más tratamientos previos con regímenes terapéuticos de efectividad comprobada,

... o que hayan presentado intolerancia a ellos.

De modo similar, cabe plantear un diseño de estudio de pacientes sólo parcialmente controlados con un tratamiento antidepresivo a los que se añade el nuevo fármaco en desarrollo o placebo (adición de tratamiento).



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

3. RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

Finalmente, cabe **plantear la relación riesgo/beneficio** no desde el punto de vista del investigador sino **del propio sujeto del estudio** que, adecuadamente informado, realiza su propia evaluación sobre su participación en la investigación.

Pudiera ser que su evaluación no coincidiese plenamente con la del investigador.

Así, el investigador podría haber hecho un juicio desfavorable sobre la relación beneficio/riesgo para el sujeto y, sin embargo, a ojos de éste, la relación de *equipoise* podría definirse como de “indiferencia”. No tiene una preferencia sobre uno u otro de los tratamientos propuestos en el estudio y quiere participar en él por razones de curiosidad, altruismo u otras.



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

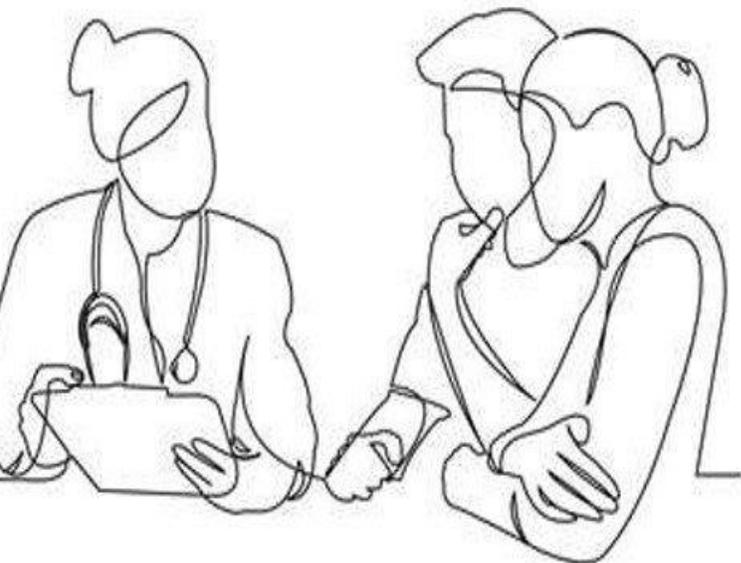
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para garantizar el respeto a la AUTONOMÍA de la persona.

Para poder otorgar un consentimiento válido, sin coacción o desinformación, el sujeto debe considerar una **información verdadera, suficiente y comprensible** sobre el fin de la investigación, su diseño, los procedimientos a los que se le va a someter, las molestias, los riesgos y beneficios para él y para la sociedad, las alternativas que tiene en su situación concreta, entre otras consideraciones.

Por ello, es crítico **dilucidar si determinado paciente con un TDM posee capacidad para prestar un consentimiento informado válido** para formar parte de un EC con un fármaco antidepresivo experimental controlado con placebo, y qué garantías se pueden instaurar para asegurar que se cumplen los requisitos de validez del consentimiento.

La capacidad de un paciente psiquiátrico para poder prestar un consentimiento válido para participar en un EC ha sido analizada por diversos autores con resultados dispares →



PRINCIPALES CUESTIONES ÉTICAS PROBLEMÁTICAS EN RELACIÓN CON LOS REQUISITOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEGÚN Emanuel *et al.*, CON REFERENCIA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

La capacidad de un paciente psiquiátrico para poder prestar un consentimiento válido para participar en un EC ha sido analizada por diversos autores con resultados dispares.

Con carácter general, **la participación de sujetos que NO son capaces de proporcionar consentimiento informado en estudios controlados con placebo debe ser excepcional**, y sólo debe producirse cuando se cumplan las condiciones de que el riesgo sea mínimo y la información sólo pueda obtenerse en este tipo de pacientes y no en pacientes con capacidad de consentir.

En este sentido, **recomendaciones** tales como las del Grupo de Trabajo sobre investigación psiquiátrica del Comité sobre Estudios en el Ser Humano de la Universidad de Washington en los **EC con antidepresivos** son esclarecedoras y proporcionan pautas de utilidad. Entre éstas se cuentan las de

1. ***Dar al participante la oportunidad de nombrar a una persona que tenga capacidad de decidir por él/ella*** en caso de que perdiese dicha capacidad.
2. Poner en marcha ***medidas extraordinarias que garanticen un consentimiento informado*** tales como dar tiempo a tomar la decisión, pedir al sujeto que parafrasee los puntos principales del consentimiento, solicitar a una persona ajena a la investigación que evalúe la capacidad de comprensión del sujeto de la información que se le ha suministrado o la de describir cómo y por quién se ha obtenido el consentimiento.



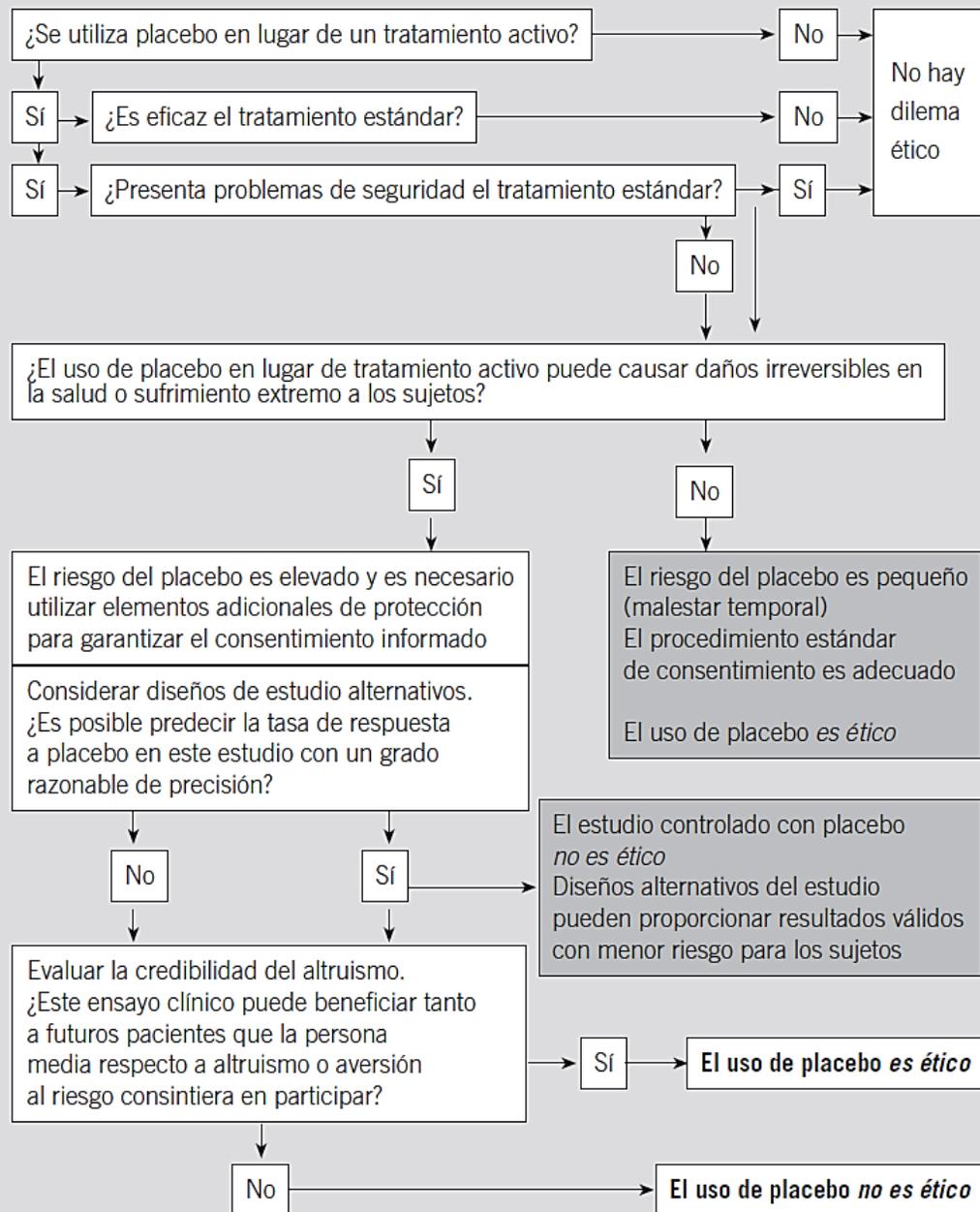
ASPECTOS de un EC controlado con placebo en pacientes con episodio de trastorno depresivo mayor que debe evaluar un Comité Ético de Investigación con medicamentos:

Se han propuesto **diversos algoritmos** que pueden ser de utilidad para sistematizar muchas de las cuestiones planteadas.

En la figura 1, modificada de **Amdur y Bidle**, se ofrece una rápida guía para valorar la ética de un EC controlado con placebo.

REFERENCIAS:

- Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).
- Juan Lahuerta, Diego Gracia, Miquel Casas, Enrique Baca, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (y II). Relación beneficio/riesgo y consentimiento informado. Conclusiones, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 15, 2004, Pages 585-590, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74605-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74605-9).



REFERENCIA:

■ Amdur R, Bidle CJ. An algorithm for evaluating the ethics of a placebo-controlled trial. Int J Cancer 2001;96:261-9.

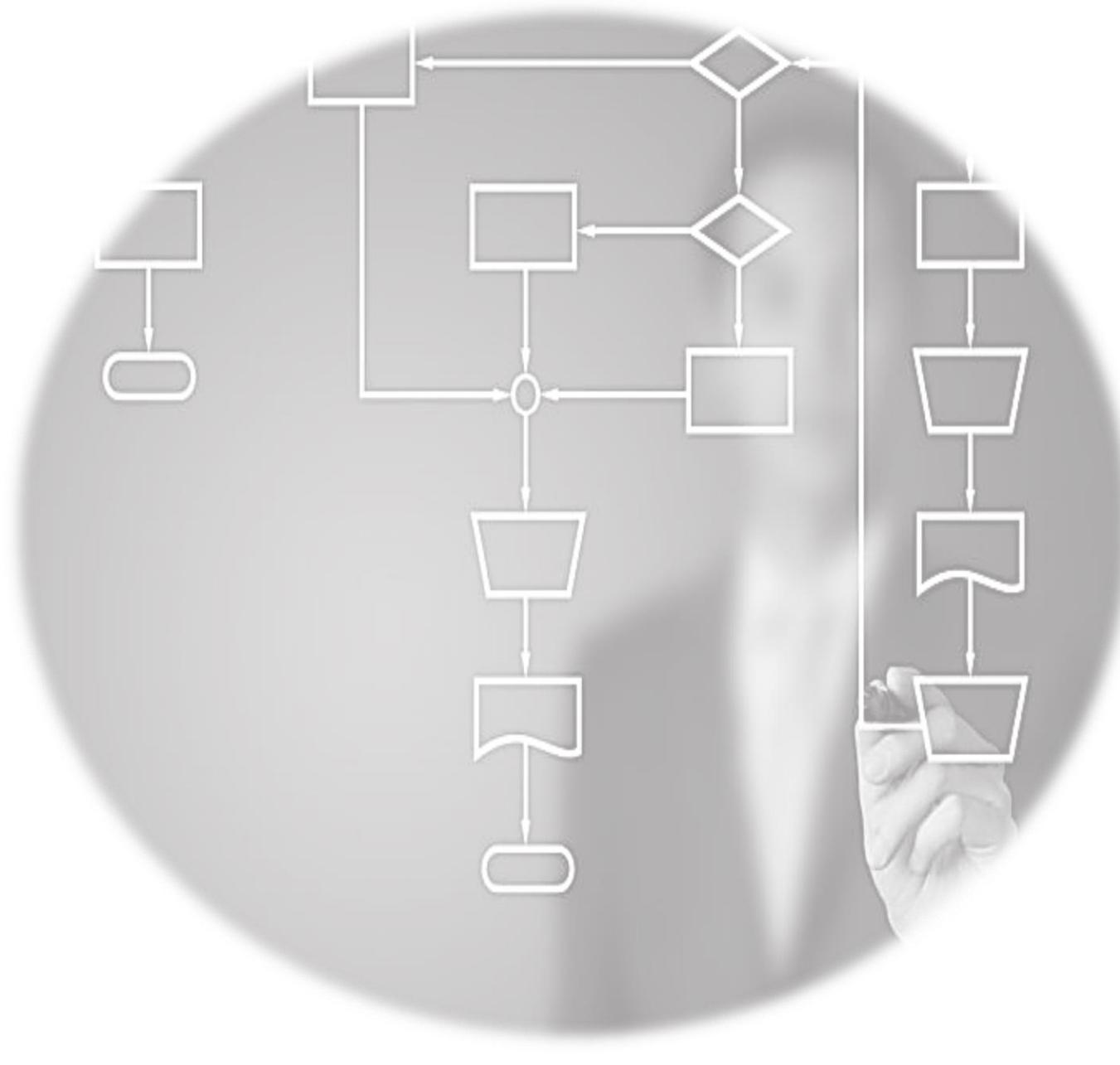


Fig. 1. Algoritmo para evaluar la ética de un ensayo clínico con un fármaco antidepressivo controlado con placebo. (Adaptada de Amdury y Bidle^{1,2}.)

CONCLUSIONES

- A pesar de los dilemas éticos que plantea el diseño de los EC de fármacos antidepresivos en los que existe una rama de control con placebo, se considera ético su uso **en determinadas circunstancias**.
- Su utilización está éticamente justificada por razones de validez científica, si **se limita a la exposición** de pacientes a placebo, en **tiempo y número**, y **se reducen los riesgos potenciales** de daños graves e irreversibles.
- **Seleccionar a pacientes con TDM** que NO hayan respondido a uno o más tratamientos previos con regímenes terapéuticos de efectividad comprobada, o que hayan presentado intolerancia a ellos.





Referencias:

- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- Diego Gracia, Juan Lahuerta, Xavier Carné, Rafael Dal-Ré, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (I). Consideraciones sobre el valor intrínseco y validez científica del estudio, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 14, 2004, Pages 546-550, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74591-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74591-1).
- Juan Lahuerta, Diego Gracia, Miquel Casas, Enrique Baca, ¿Es ético realizar ensayos clínicos controlados con placebo en el desarrollo de un nuevo fármaco para el trastorno depresivo mayor? (y II). Relación beneficio/riesgo y consentimiento informado. Conclusiones, Medicina Clínica, Volume 123, Issue 15, 2004, Pages 585-590, ISSN 0025-7753, [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74605-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74605-9).