

**RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE  
LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)**

**GRUPO DE TRABAJO BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS  
“CONSIDERACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE PLACEBO”**

**Documento de Trabajo.**

**Contenido**

1. Introducción
2. Objetivo del documento
3. Descripción del grupo control con placebo
4. Modificaciones de Diseños y Combinaciones con Otros Controles que Pueden Resolver Aspectos Éticos, Prácticos o de Inferencia en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo
  - 4.1. Grupos Control Adicionales
    - 4.1.1. Ensayo de tres brazos; Control con activo y con placebo
    - 4.1.2. Dosis adicionales
    - 4.1.3. Diseño factorial
  - 4.2. Otras modificaciones a los diseños de estudios:
    - 4.2.1. Ensayo de Adición de Medicamento (Add on trials) Controlado con Placebo; Estudio de Reemplazo.
    - 4.2.2. Escape temprano; Tratamiento de Rescate
    - 4.2.3. Placebo por tiempo limitado
    - 4.2.4. Retiro Aleatorizado
    - 4.2.5. Otras consideraciones de diseño
5. Ventajas y Desventaja de los Estudios Controlados con Placebo.
  - 5.1. Ventajas
    - 5.1.1. Habilidad para demostrar eficacia
    - 5.1.2. Medidas absolutas de eficacia y seguridad
    - 5.1.3. Eficiencia
    - 5.1.4. Minimizar el efecto de expectativas del sujeto y del investigador
  - 5.2. Desventajas

- 5.2.1. Preocupaciones Éticas
- 5.2.2. Preocupaciones prácticas para los pacientes y los médicos
- 5.2.3. Generalización
- 5.2.4. Información no comparativa

## 6. Principios Éticos y Pautas Internacionales

- 6.1. Declaración de Helsinki
- 6.2. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos

## 7. Aspectos Éticos de los Ensayos Clínicos Controlados con Placebo

- 7.1. Excepciones que se han aceptado al uso de un grupo control con placebo
- 7.2. Contra argumentos éticos a las excepciones aceptadas:

- 8. Consideraciones finales
- 9. Referencias bibliográficas

## 1. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos para intervenciones terapéuticas utilizando placebo, han suscitado y aún continúan suscitando problemas éticos y científicos interrelacionados y su uso en un ensayo clínico debe estar justificado.

Un aspecto que se debe considerar en los ensayos clínicos, es que para obtener resultados confiables, se deben comparar los efectos de la intervención en estudio, con los efectos de una intervención de control.

La elección del grupo control es siempre una decisión crítica dentro del diseño de un ensayo clínico. Esta afecta la inferencia que puede ser realizada a partir del ensayo, la aceptabilidad ética del mismo, el grado en que se puede minimizar el sesgo en la conducción y el análisis, los tipos de sujetos que pueden ser reclutados y el ritmo de reclutamiento, los criterios de evaluación (o endpoint) que requieren ser estudiados, la aceptación de los resultados por las autoridades regulatorias, así como la credibilidad pública y científica de los resultados.

El o los grupos control tienen como propósito principal permitir la discriminación de los resultados obtenidos (por ejemplo, cambios en síntomas, signos o evolución de la enfermedad) por el tratamiento en estudio, de los resultados que pueden ser consecuencia de otros factores, como la progresión natural de la enfermedad, expectativas del observador o paciente, o de otros tratamientos. Lo que suceda en el grupo control puede sugerir qué hubiera ocurrido a los pacientes si ellos no hubieran recibido el tratamiento a investigar o en estudio o si ellos hubieran recibido un tratamiento diferente a uno que se conoce que es efectivo.

El grupo control debe ser seleccionado de la misma población que el grupo que va a recibir el tratamiento en estudio. Ambos grupos deben ser similares en todas las variables que puedan influir en el resultado, excepto el tratamiento en estudio. La falla en alcanzar esta similitud puede introducir un sesgo dentro del estudio. Este sesgo está definido como la tendencia sistemática de cualquiera de los aspectos del diseño, conducción, análisis e interpretación de los resultados del ensayo clínico en hacer un estimado del efecto del tratamiento desviado de su valor verdadero.

Para asegurar la similitud de los grupos, se realiza la asignación aleatorizada a los grupos que van a recibir el tratamiento en estudio o el control, de manera que se eviten las diferencias de variables conocidas y desconocidas que puedan afectar el resultado. Esta selección puede ser abierta o a doble ciego, es decir, que será realizada de manera que ni el investigador y su equipo y el sujeto que participa en la investigación tengan conocimiento del grupo al que fue asignado.

La aleatorización y enmascaramiento son dos técnicas usualmente usadas para minimizar la posibilidad de tal sesgo y asegurar que el tratamiento de estudio y los grupos controles son similares al inicio del estudio y son similarmente tratados en el curso del estudio.

Los grupos control en ensayos clínicos pueden ser clasificados en base a dos atributos: 1) tipo de tratamiento usado y 2) método de determinación sobre quién formará parte del grupo control

Según el tipo de tratamiento el grupo control puede ser: 1) placebo, 2) sin tratamiento, 3) diferentes dosis y/o frecuencias del tratamiento en estudio o 4) tratamiento activo diferente. Estos cuatro tipos de controles son concurrentes, sin embargo existe los controles externos (históricos), en los cuales hay serias limitaciones sobre la habilidad de tales ensayos de asegurar la comparabilidad de los grupos de tratamiento y su habilidad para minimizar sesgos.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, los sujetos son asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento de estudio o a un grupo de tratamiento aparentemente idéntico que no contiene el producto en investigación.

El nombre de control sugiere que su propósito es controlar para el “efecto placebo” (el cual está definido como la mejoría de los sujetos resultado de pensar que están tomando un medicamento), no siendo éste su único o principal beneficio.

Principalmente, el diseño controlado con placebo, realizado con enmascaramiento y aleatorización e incluyendo un grupo que recibe un tratamiento inerte, controla para todas las influencias potenciales en el curso real o aparente de una enfermedad, que no tengan que ver con la acción farmacológica del producto en investigación. Estas influencias (potenciales) incluyen cambios espontáneos (historia natural de la enfermedad y regresión a la media), expectativas del sujeto o investigador, el efecto de bienestar dentro de un ensayo clínico, uso de otras terapias, y elementos subjetivos en el diagnóstico o evaluación. Los ensayos clínicos controlados con placebo intentan mostrar una diferencia entre los tratamientos cuando se está estudiando la efectividad, sin embargo puede también intentar mostrar la falta de diferencia (de un tamaño especificado) en la evaluación de una medición de seguridad.

Hay casos, en que la capacidad de un ensayo de distinguir intervenciones efectivas de inefectivas no puede garantizarse a menos que el control sea un placebo. Sin embargo, el privar a las personas de una intervención de efectividad comprobada y exponerlos a daños, no es ético, por lo que la selección del grupo control y su aceptabilidad debe ser establecida en el contexto de la disponibilidad de terapias estándar, la evidencia adecuada que sustente el diseño escogido y las consideraciones éticas.

## **2. OBJETIVO DEL DOCUMENTO**

El objetivo de este documento es brindar orientaciones generales para la investigación clínica de productos farmacéuticos que buscan demostrar la eficacia y seguridad de un tratamiento, utilizando el placebo como grupo control.

### 3. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO CONTROL CON PLACEBO

En un ensayo controlado con placebo, los sujetos son asignados, casi siempre al azar ya sea a un tratamiento sometido a prueba o un placebo. Un placebo es un tratamiento "dummy" que es lo más similar posible al tratamiento en estudio con respecto a las características físicas tales como color, peso, sabor y olor, pero que no contiene el principio activo del medicamento de prueba.

La diferencia en el resultado entre el tratamiento activo y el placebo es la medida del efecto del tratamiento en el marco de las condiciones del ensayo. Dentro de esta descripción general, hay una gran variedad de diseños que pueden ser utilizada con éxito: en paralelo o diseños cruzados o *cross-over* dosis única o fija, ajustes de dosis en el grupo de fármaco activo o varias dosis fijas.

Hay que tener en cuenta que no todos los estudios que incluyen un placebo se realizan para comparar o controlar con el placebo. Por ejemplo, un estudio de control activo podría utilizar un placebo para cada fármaco (doble simulación) para facilitar el cegamiento, lo que sigue siendo una prueba de control activo, no un estudio controlado con placebo. Un ensayo controlado con placebo es aquel en el que el tratamiento con un placebo se compara con el tratamiento con un fármaco de prueba.

También hay que señalar que no todos los placebos son completamente inactivos. Por ejemplo, algunos estudios de vehículo controles utilizados en estudios de preparados tópicos para la piel pueden tener actividad beneficiosa. Ello no menoscaba la capacidad del diseño para medir el efecto específico de la sustancia en estudio. Se plantean problemas especiales cuando el control del vehículo elegido puede tener efectos nocivos. En este caso el brazo sin tratamiento permite la medición del efecto total de la sustancia en estudio además de su vehículo.

El ensayo controlado con placebo, con asignación al azar y cegamiento, en general, minimiza el sesgo de los sujetos y del investigador. Este tipo de pruebas, sin embargo, no son infalibles al rompimiento del cegamiento a través del reconocimiento de los efectos farmacológicos de un tratamiento; la evaluación cegada de los resultados puede mejorar la reducción de sesgo en tales casos. Esta preocupación puede ser especialmente relevante en los estudios con diseño cruzado o conocidos como *cross-over*.

Cuando el ensayo controlado con placebo se usa para mostrar la efectividad de un tratamiento, debe estar libre de supuestos y de estar dependiendo de la información externa (extra-estudio) tanto como sea posible. La mayoría de problemas en el diseño o la ejecución de un ensayo aumentan la probabilidad de no poder demostrar una diferencia del tratamiento (y con ello establecer la eficacia), de forma tal que el ensayo debe contener incentivos integrales para alcanzar la excelencia del estudio. Aún cuando el propósito principal de un estudio sea la comparación de dos agentes activos o la evaluación de la dosis-respuesta, la adición de un placebo proporciona un estándar interno que mejora las inferencias que pueden extraerse de las demás comparaciones.

Los ensayos controlados con placebo también proporcionan la máxima capacidad de distinguir los efectos adversos causados por un medicamento de los resultantes de la enfermedad subyacente o enfermedad intercurrente. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que cuando se usa para mostrar la similitud de dos tratamientos, por ejemplo, para mostrar que un medicamento no tiene un efecto adverso determinado, mostrando tasas similares del evento en pacientes tratados con el fármaco y los pacientes tratados con placebo, los ensayos controlados con placebo tienen la misma sensibilidad de un ensayo de equivalencia o de no inferioridad. Para interpretar el resultado, se debe saber que si el fármaco del estudio ha causado una reacción adversa, el evento se debería haber observado previamente.

#### **4. MODIFICACIONES DE DISEÑOS Y COMBINACIONES CON OTROS CONTROLES QUE PUEDEN RESOLVER ASPECTOS ÉTICOS, PRÁCTICOS O DE INFERENCIA.**

A menudo es posible tratar las limitaciones éticas o prácticas de los ensayos controlados con placebo, utilizando diseños de estudios modificados que mantienen las ventajas de inferencia de los estudios controlados con placebo. Estos diseños son:

##### **4.1 Grupos Control Adicional.**

###### **4.1.1. Ensayo de tres brazos; Control con activo y con placebo.**

En el ensayo de tres brazos se incluyen tanto un grupo control activo como un grupo control placebo. Puede evaluar fácilmente si el fallo en distinguir entre el efecto del tratamiento de estudio del tratamiento con placebo, es debido a una falta de efectividad del tratamiento de estudio o si es simplemente el resultado de un ensayo clínico que carece de la capacidad para identificar un fármaco activo o que tenga un efecto. La comparación del placebo con un medicamento de tratamiento estándar en estos ensayos, provee evidencia interna para evaluar la sensibilidad. Existen algunos diseños que contemplan tamaños de muestra diferentes en cada uno de los grupos, con un mayor número de pacientes en el grupo control activo, lo cual podría contribuir a mejorar la precisión de la comparación entre ambos así como que fuera más aceptable para los sujetos y los investigadores

###### **4.1.2 Dosis adicionales.**

La aleatorización para varias dosis fijas del medicamento en estudio, además del placebo, permite una evaluación de dosis-respuesta y puede ser particularmente útil en un ensayo comparativo para asegurar una comparación equitativa y adecuada de los tratamientos.

###### **4.1.3 Diseño factorial.**

Este tipo de diseño puede ser utilizado para explorar varias dosis del fármaco en investigación como monoterapia y en combinación con varias dosis de otro fármaco propuesto para uso en combinación con ésta. Un estudio de este tipo puede definir las propiedades de una amplia gama de combinaciones. Estos estudios son comunes en la evaluación de nuevas terapias antihipertensivas, pero puede ser considerado en una variedad de escenarios donde más de un tratamiento es utilizado

simultáneamente. Por ejemplo, los efectos adicionales independientes de la aspirina y estreptoquinasa en la prevención de la mortalidad después de un ataque cardíaco, se demostraron con un ensayo de este tipo.

## **4.2 Otras modificaciones a los diseños de estudios:**

### **4.2.1 Ensayo de Adición de Medicamento (Add on trials) Controlado con Placebo; Estudio de Reemplazo.**

Un ensayo de adición de medicamentos (add on) es un ensayo controlado con placebo de un nuevo fármaco, conducido en pacientes que también están recibiendo tratamiento estándar. Estos estudios son particularmente importantes cuando es conocido que el tratamiento disponible disminuye la mortalidad o la morbilidad irreversible, y cuando un ensayo de no inferioridad con tratamiento estándar como control activo no se puede llevar a cabo o sería difícil de interpretar. Este tipo de estudio es común en ensayos para estudiar fármacos de uso oncológico, antiepiléptico y en fallo cardíaco. Este diseño es útil solo cuando el tratamiento estándar no es totalmente efectivo, y tiene la ventaja de proveer evidencia de mejoría de los resultados clínicos (más que una “mera” no inferioridad). La eficacia establecida por estos ensayos, es solo para tratamientos combinados, y la dosis en una situación de monoterapia, podría ser diferente de la dosis encontrada como efectiva en combinación. En general, es probable que este tipo de ensayo tenga éxito solo cuando el tratamiento nuevo y el tratamiento estándar posean diferente mecanismo farmacológico, aunque hay excepciones. Por ejemplo, la combinación de tratamientos para personas con SIDA, puede demostrar un efecto beneficioso de drogas farmacológicamente relacionadas debido al retraso del desarrollo de la resistencia.

### **4.2.2 Escape temprano; Tratamiento de Rescate.**

Es posible diseñar un estudio que tenga un plan de escape temprano cuando el tratamiento ha sido inefectivo. Escape temprano se refiere la remoción rápida de un sujeto en un ensayo, cuya condición clínica empeore o no mejore al nivel definido (presión arterial no controlada en el tiempo predefinido, proporción de convulsiones mayor que el valor establecido, presión arterial más elevada que cierto nivel, frecuencia de angina sobre el nivel definido, enzimas hepáticas que no se normalizan en un tiempo establecido en pacientes con hepatitis), quien tenga un único evento que el tratamiento está intentando prevenir (primera recurrencia de angina inestable, convulsión en gran mal, arritmia supraventricular paroxística), o quien de alguna otra manera requiera tratamiento de rescate. En estos casos, la necesidad de cambiar tratamiento se convierte en un punto final del estudio. El criterio para decidir si ha ocurrido este punto final y el momento de tomar las medidas debe estar muy bien definido en el protocolo de investigación y debe asegurar que el sujeto no permanecerá sin tratamiento con una droga activa mientras su enfermedad está pobremente controlada. La principal dificultad con este diseño es que solo puede dar información de efectividad a corto plazo. Sin embargo, el diseño de retiro aleatorizado, que puede incorporar características de escape temprano, puede dar información de efectividad a largo plazo.

#### **4.2.3 Placebo por tiempo limitado.**

En situaciones en las que el tratamiento a largo plazo con placebo no sería aceptable, el uso por un período corto de tiempo de un grupo con placebo al inicio de un ensayo con control activo, puede establecer la sensibilidad del ensayo (al menos de los efectos del tratamiento a corto plazo). Posteriormente el ensayo continuaría sin el grupo placebo.

#### **4.2.4 Retiro o salida Aleatorizado.**

En un ensayo clínico de salida o retiro aleatorizado, los sujetos que reciben el fármaco en investigación por un tiempo específico, son asignados aleatoriamente a continuar el ensayo con el fármaco en estudio o con placebo (retiro de la terapia activa). Los sujetos para este tipo de ensayo pueden ser derivados de un estudio abierto de un solo brazo, de una cohorte clínica existente (pero usualmente con un protocolo en el que se especifica una fase de lavado para establecer la línea de base de la terapia inicial), de un brazo activo de un ensayo controlado, o de uno o más brazos de un ensayo controlado con un activo. Cualquier diferencia que emerja entre el grupo que recibe tratamiento continuo y el grupo aleatorizado a placebo podría demostrar el efecto del tratamiento activo. El período de observación con el tratamiento pre aleatorización, puede ser de cualquier longitud; por lo tanto este tipo de estudio puede ser utilizado para estudiar la persistencia de la efectividad a largo plazo cuando el tratamiento a largo plazo con placebo no sea aceptable. El período de observación después del retiro o salida puede ser de duración fija o puede utilizar las variaciones de estudio de escape temprano o el de tiempo de presentación del evento (ejemplo recaída de la depresión). Como en el diseño de escape temprano, se debe prestar especial atención a los procedimientos para monitorizar a los sujetos y los criterios de evaluación de manera que se asegure que los sujetos que están teniendo fallos en el tratamiento asignado sean identificados rápidamente.

Este tipo de diseño es útil en muchas situaciones como:

- Para medicamentos que parecen resolver un episodio de enfermedad recurrente (ejemplo los antidepresivos), en cuyo caso el ensayo de retiro aleatorizado es, en efecto, un ensayo de prevención de recaídas.
- Para drogas que suprimen signos o síntomas (dolor crónico, hipertensión, angina), pero donde un estudio controlado con placebo a largo plazo no sería adecuado; en este caso, el ensayo puede establecer eficacia a largo plazo.
- Para determinar por cuánto tiempo debería continuarse el tratamiento (ejemplo, tratamiento post-infarto con beta bloqueadores).

La ventaja general de este diseño, cuando se usa el escape temprano con un criterio de evaluación que se corresponde con la reaparición de los síntomas, es que, el período en que el sujeto ha estado expuesto al placebo con pobre respuesta es corto.

Este tipo de diseño puede abordar aspectos de dosis. Después de que todos los sujetos han recibido una dosis inicial fija, pueden ser asignados aleatoriamente en la fase de retiro a muchas diferentes dosis (así como a placebo), un enfoque particularmente útil cuando hay una razón para pensar que la dosis inicial y la de mantenimiento pueden ser diferentes, tanto en aspectos de farmacodinamia o por acumulación sustancial de



la droga activa como resultado de una larga vida media del fármaco original o metabolito activo. Hay que tener en cuenta que este diseño de retiro aleatorizado puede ser utilizado para evaluar dosis respuesta después de un ensayo de titulación controlado con placebo. El ensayo de titulación es un diseño eficiente para establecer efectividad, pero no aporta en muchos casos buena información de dosis respuesta. La fase de retiro aleatorizado, con respondedores asignados aleatoriamente a muchas dosis fijas y a placebo, va a permitir estudiar dosis respuesta de manera rigurosa mientras permite que el diseño de eficacia del estudio de titulación sea utilizado en la fase inicial del ensayo.

Es importante en los diseños de salida o retiro aleatorizado, tener en cuenta la posibilidad del fenómeno de abstinencia, sugiriendo la utilidad de una reducción paulatina. Un sujeto puede desarrollar tolerancia a un medicamento de tal manera que no hay beneficio acumulado, pero el retiro de la droga puede llevar a la exacerbación de la enfermedad, resultando en conclusiones erróneas de la persistencia de la eficacia. También es importante tener en cuenta que los efectos observados del tratamiento en estos ensayos pueden ser más largos que aquellos que se ven en la población no seleccionada, debido a que los estudios de retiro aleatorizado son enriquecidos con sujetos respondedores y se excluye a personas que no pueden tolerar la droga. Estos fenómenos resultan cuando un ensayo explícitamente incluye solo sujetos que parecen responder a la droga o que incluyen solo personas que han completado una fase previa del estudio (lo cual es frecuentemente un indicador de buena respuesta y siempre indica la habilidad para tolerar la droga). En caso de ensayos que intenten determinar por cuánto tiempo debe continuarse la terapia, este criterio de entrada provee la población de interés de estudio y de comparación.

#### **4.3 Otras consideraciones de diseño.**

En cualquier estudio controlado con placebo, un desbalance en la aleatorización (ejemplo 2:1, droga en estudio: placebo) puede mejorar la base de datos de seguridad y también puede hacer más atractivo el ensayo para los sujetos y el investigador.

## **5. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO**

### **5.1 Ventajas.**

#### **5.1.1 Habilidad para demostrar eficacia.**

Como otros ensayos de superioridad, un ensayo controlado con placebo contiene evidencia interna de la sensibilidad del ensayo. Cuando se demuestra una diferencia esta es interpretable sin referencia a hallazgos externos

#### **5.1.2 Medidas absolutas de eficacia y seguridad.**

Los ensayos controlados con placebo miden el efecto farmacológico total del tratamiento. En contraste, los ensayos con control activo o ensayos de comparación de dosis miden los efectos relativos a otro tratamiento. Los ensayos controlados con placebo también permiten una distinción entre los eventos adversos debido al fármaco

de aquellos debidos a la enfermedad subyacente. La información sobre el tamaño absoluto del efecto es medida en un ensayo de tres grupos (de prueba, placebo, activo), aún cuando el propósito primario del ensayo sea la comparación del producto fármaco en estudio versus el control activo.

### **5.1.3 Eficiencia.**

Los ensayos controlados con placebo son eficientes en la medida que puedan detectar efectos del tratamiento con una muestra menor comparada con otros ensayos clínicos con control concurrente aunque idealmente la cantidad de sujetos en el grupo deba tener tamaño que abarque el nivel de significancia y el poder del ensayo.

### **5.1.4 Minimizar el efecto de expectativas del sujeto y del investigador.**

El uso de un grupo de control con placebo y ciego, pueden disminuir las expectativas que tenga el sujeto o el investigador de la mejoría que pueden obtener, porque ambos están conscientes de que algunos sujetos van a recibir una droga no activa. Esto puede aumentar la capacidad del estudio para detectar los efectos reales del medicamento en estudio.

## **5.2 Desventajas.**

### **5.2.1 Preocupaciones Éticas.**

Cuando se conoce que un tratamiento es efectivo para prevenir la muerte o morbilidad irreversible en una población particular, no se considerará ético realizar un ensayo controlado con placebo en esa población. Las condiciones particulares y poblaciones para las que esto es cierto, puede ser controversial. Preocupaciones éticas también pueden hacer que los ensayos se dirijan a la inclusión de sujetos con menor morbilidad o a buscar criterios de valoración a corto plazo cuando los resultados a largo plazo son los de mayor interés.

Cuando un ensayo controlado con placebo no es ético y un ensayo con control activo no sería creíble, puede ser muy difícil estudiar nuevas drogas. Por ejemplo, se puede considerar no ético llevar a cabo un ensayo clínico controlado con placebo de un agente trombolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio. Esto podría ser difícil en el contexto actual para establecer un margen de no inferioridad válido basado en datos históricos a causa de la aparición de procedimientos de revascularización aguda que podría alterar el tamaño de los beneficios de los trombolíticos. Para estos casos resultarían útiles algunos de los diseños de estudios modificados descritos anteriormente.

### **5.2.2 Preocupaciones prácticas para los pacientes y los médicos.**

Los sujetos y/o los médicos pueden estar renuentes a aceptar la posibilidad de que el sujeto pueda ser asignado al tratamiento con placebo, aún si hay acuerdo general de que retener o retardar el tratamiento no va a resultar en daño. Los sujetos que tengan la sensación de que no están mejorando pueden retirarse del ensayo pues ellos atribuyen la falta de efecto al hecho de haber sido tratados con placebo, complicando el análisis del estudio. Sin embargo, con cuidado, el retiro por falta de efectividad puede ser utilizado en el ensayo como un punto final. Aunque esto puede

proporcionar alguna información sobre la eficacia de la droga, no es muy recomendable pues tal información es menos precisa que la información real sobre el estado clínico en pacientes que recibieron el tratamiento asignado.

### **5.2.3 Generalización.**

Algunas veces se argumenta que cualquier ensayo controlado, pero especialmente los controlados con placebo, representan un contexto simulado que da resultados diferentes de la verdadera efectividad del medicamento en la práctica real. Si la población estudiada en el ensayo no es representativa en el grupo controlado con placebo debido a preocupaciones éticas o prácticas, pueden presentarse dudas acerca de la generalización de los resultados del ensayo. Por ejemplo, el protocolo, el investigador o la selección de los sujetos de ensayos controlados con placebo, pueden excluir sujetos con enfermedades más serias. . En algunos casos, solo un limitado número de sujetos o centros pueden aceptar participar en los estudios. No ha quedado establecido (versus lo teórico) que estas preocupaciones realmente limiten la generalización.

### **5.2.4 Información no comparativa.**

Ensayos controlados con placebo que carecen de un grupo control activo, aportan poca información útil acerca de la efectividad comparada lo cual es de interés e importancia en muchas circunstancias. Esta información no puede ser obtenida con certeza a través de la comparación de ensayos, ya que las condiciones de estos pueden haber sido muy diferentes.

## **6. PRINCIPIOS ÉTICOS Y PAUTAS INTERNACIONALES**

La investigación en que participan seres humanos debe desarrollarse solo si existe seguridad de que a los sujetos participantes no se les expone a riesgos ni daños innecesarios y si los beneficios previstos para cada uno de los participantes superan claramente los riesgos que se corren.

Las consideraciones fundamentales por las que se deben regir todas las investigaciones en seres humanos son las relacionadas con el respeto a la dignidad de las personas, sus derechos, su seguridad y su bienestar.

En los ensayos clínicos en que se tenga un grupo control con placebo, lo mencionado anteriormente tiene especial relevancia, por lo que su aceptación debe ser muy cuidadosamente valorada por los Comités de Ética de la Investigación así como por las autoridades regulatorias que lo evalúe para su aprobación.

Entre los instrumentos y pautas internacionales que han hecho referencia al uso de un grupo de control con placebo están:

### **6.1 Declaración de Helsinki.**

La Declaración de Helsinki, formulada por la Asociación Médica Mundial, el cual es un documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación

biomédica. Esta ha sido revisada varias veces, la más reciente en octubre 2008. En esta se establecen pautas éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica. En el apartado 32 de esta Declaración se indica que:

“Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.”

## **6.2 Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.**

Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la pauta 11 se indica que:

“Por regla general, los sujetos de investigación en el grupo control de un ensayo clínico de diagnóstico, terapia o prevención, debieran recibir una intervención de efectividad comprobada. En algunas circunstancias, puede ser éticamente aceptable usar un control alternativo, tal como placebo o “ausencia de tratamiento”.

El placebo puede usarse:

-Cuando no existe una intervención de efectividad comprobada.

-Cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas.

-Cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON PLACEBO**

Aún con la normativa mencionada anteriormente y toda la discusión generada a raíz de esta, la utilización de grupos de control con placebo en los ensayos clínicos continúa siendo controversial.

Cuando un tratamiento nuevo está en investigación y no se conoce un tratamiento efectivo, usualmente no hay problemas éticos de realizar un estudio comparando el nuevo tratamiento con placebo. Sin embargo, el uso del grupo control con placebo puede generar problemas éticos, de aceptabilidad y viabilidad, cuando existe un tratamiento disponible para la condición bajo estudio. En estos casos, para prevenir daños, tales como efectos negativos irreversibles o muerte en los participantes del ensayo, es inapropiado el uso del grupo control con placebo.

### **7.1 Excepciones que se han aceptado al uso de un grupo control con placebo:**

No obstante lo anterior, existen algunas excepciones ocasionales para la utilización de grupos de control con placebo cuando existen terapias aprobadas, como es el caso en los cuales el tratamiento estándar tiene toxicidad tan severa, que muchos sujetos se rehúsan a recibirla.

En otras situaciones, cuando no hay daños serios, generalmente se considera ético el preguntar a los pacientes si desean participar en un ensayo clínico controlado con placebo, aún si ellos pueden experimentar incomodidades como resultado de su participación, siempre que se les provea, sin ser coercitivos, de información completa sobre los tratamientos disponibles y las posibles consecuencias de retardar el tratamiento. Sin embargo estos pueden presentar importantes problemas prácticos. Por ejemplo, diferir el tratamiento de dolor o de otros síntomas, puede ser inaceptable para los sujetos o los médicos y puede que no quieran participar en un ensayo que requiera esto.

Si un ensayo clínico controlado con placebo de un nuevo agente es aceptable o no para los sujetos y los investigadores cuando se conoce un tratamiento efectivo es una cuestión que corresponde valorar para tomar la decisión, al investigador, al paciente, y al comité de revisión institucional (IRB) / comité de ética independiente (IEC) y la aceptabilidad puede variar entre los diferentes países y podría depender del diseño específico del ensayo y la población de pacientes seleccionados.

Considerar si un ensayo controlado con placebo es ético, depende, en algunos casos, de las circunstancias particulares del ensayo y de lo que se considere clínicamente relevante en el estado de gravedad de la enfermedad.

Por ejemplo, un ensayo clínico controlado con placebo de corta duración de un nuevo agente antihipertensivo en pacientes con hipertensión esencial moderada y sin enfermedad orgánica podría ser considerado aceptable, mientras que un ensayo de mayor duración o con pacientes más enfermos, no lo sería.

El uso de grupo control con placebo no implica que el sujeto no vaya a tener ningún tratamiento del todo. Por ejemplo, en un ensayo oncológico, cuando no se ha aprobado ningún tratamiento, los pacientes del grupo placebo y los del grupo con el medicamento en investigación, recibirán el tratamiento paliativo que necesiten, tal como analgésicos y medidas de soporte. Muchos ensayos clínicos controlados con placebo son conducidos como ensayos de adición de medicamento (add-on), donde

todos los sujetos reciben el tratamiento específico estándar o algún tratamiento escogido por el médico tratante.

## **7.2 Contra argumentos éticos a las excepciones aceptadas:**

Cuando se argumenta que se puede utilizar placebo como tratamiento del grupo control si esto no conduce a daños serios, el diseño del ensayo permite el tratamiento de rescate u otras alternativas para disminuir los riesgos, el permitir su realización otorga a los investigadores y a los Comités de Ética de la Investigación el derecho a determinar cuánto malestar o incapacidad pueden soportar los sujetos con el fin de poder realizar la investigación, lo cual es contrario a los códigos médicos desarrollados expresamente para proteger a los pacientes de tal vulnerabilidad y es contrario al principio ético de que todo paciente debe recibir el mejor tratamiento disponible.

Otra justificación que se ofrece es el consentimiento informado, argumentando que si el sujeto está completamente informado acerca de las molestias y riesgos de participar en el ensayo clínico y está de acuerdo en participar, no hay razón por la cual no permitir la realización del ensayo, pasando la carga de la responsabilidad ética al sujeto participante. El consentimiento informado es siempre deseable, pero el investigador no debería poner a los sujetos en una posición en la cual su salud y bienestar pueden estar comprometidos, aún si hay aceptación por parte del mismo. A pesar de los mejores esfuerzos de informar a los participantes, ellos casi nunca estarán tan bien informados de sus opciones de tratamiento como su médico e incluso estando bien informados, por su situación pueden no ser suficientemente objetivos para tomar una decisión racional de si es tolerable el ser privado de un tratamiento aceptado. Además, a los sujetos se les da la posibilidad de decidir si participar o no en el ensayo clínico, pero no se les da la oportunidad de escoger el tratamiento al que serán asignados.

## **8. CONSIDERACIONES FINALES**

Tanto el investigador como el Comité de Ética de Investigación pueden enfrentar dificultades al momento de decidir la aceptabilidad de un ensayo clínico controlado con placebo, por lo que al recibir uno de estos ensayos se deben extremar los cuidados en su revisión y aceptación, verificando detenidamente el diseño del mismo y prestando especial atención a los posibles riesgos a que se expone a los sujetos en el grupo de placebo, de manera que se minimicen los riesgos que se podrían presentar.

Debe velarse porque los sujetos participantes cuenten con información que sea veraz, clara y precisa, que pueda ser entendida por ellos y que se le indiquen los posibles inconvenientes que podrían presentar y su derecho a retirarse del ensayo. Que el reclutamiento sea realizado de manera que no haya presión, coerción o inducción inadecuada para participar, de manera que el sujeto participante pueda tomar una decisión libre y voluntaria.

El investigador debe estar completamente familiarizado con el protocolo, el manual del investigador y los medicamentos a utilizar. Debe contar con formación académica,

adiestramiento y experiencia relacionados con el tema de la investigación y conducir el ensayo de acuerdo a lo establecido en el protocolo y a las Buenas Prácticas Clínicas.

En los casos en que se apruebe la realización de un ensayo clínico controlado con placebo, se deben establecer claramente los procedimientos y tiempos de seguimiento y control del mismo, manteniendo una comunicación estrecha entre el Comité de Ética de Investigación y el Investigador.

Se debe tener presente que siempre deben prevalecer la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo.

## 9 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Este documento se ha elaborado y adaptado a partir de la revisión de:

***ICH Harmonised Tripartite Guideline E10: Choice of Control Group and related Issues in Clinical Trials July*** (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA486.pdf>)

Otras referencias utilizadas fueron:

- 1) Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.
- 2) Guidance for Industry. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CEDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ICH.
- 3) Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- 4) The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. Kenneth J. Rothman, Dr. P.H., Boston University School of Public Health, Boston. Karin B. Michels, M.S., M.P.H. Harvard University School of Public Health, Boston.
- 5) Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available Draft Adoption by CHMP for release for consultation November 2010 End of consultation (deadline for comments) 31 March 2011
- 6) Organización Panamericana de Salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/GCPSp-hp.htm>.
- 7) International Conference on Harmonization. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. Tripartite harmonized ICH guideline, 1998. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.