

# HUMANITAS

## HUMANIDADES MEDICAS

TEMA  
DEL MES  
ON-LINE

### USO DE PLACEBOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

*Prof. F. Xavier Carné Cladellas*



*Director: Prof. Mario Foz*

N.º 7, Septiembre de 2006  
ISSN: 1886-1601

# HUMANITAS

## HUMANIDADES MEDICAS

TEMA  
DEL MES  
ON-LINE

N.º 7, Septiembre de 2006

---

## Director

### **Prof. Mario Foz Sala**

*Catedrático de Medicina. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona*

---

## Consejo Asesor

### **Dr. Francesc Abel i Fabre**

*Director del Instituto Borja de Bioética (Barcelona)*

### **Prof. Carlos Ballús Pascual**

*Catedrático de Psiquiatría. Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona*

### **Prof. Ramón Bayés Sopena**

*Catedrático de Psicología. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona*

### **Prof. Josep Egozcue Cuixart (†)**

*Catedrático de Biología Celular. Universidad Autónoma de Barcelona*

### **Prof. Sergio Erill Sáez**

*Catedrático de Farmacología. Director de la Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona*

### **Dr. Francisco Ferrer Rusalleda**

*Médico internista y digestólogo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Cruz Roja de Barcelona. Miembro de la Junta de Govern del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona*

### **Dr. Pere Gascón**

*Director del Servicio de Oncología Médica y Coordinador Científico del Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas del Hospital Clínic de Barcelona*

### **Dr. Albert Jovell**

*Médico. Director General de la Fundación Biblioteca Josep Laporte. Barcelona. Presidente del Foro Español de Pacientes*

### **Prof. Abel Mariné**

*Catedrático de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona*

### **Prof. Jaume Puig-Junoy**

*Catedrático en el Departamento de Economía y Empresa de la Universidad Pompeu i Fabra. Miembro del Centre de Recerca en Ecomía i Salut de la Universitat Pompeu i Fabra de Barcelona*

### **Prof. Ramón Pujol Farriols**

*Experto en Educación Médica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)*

### **Prof. Celestino Rey-Joly Barroso**

*Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital General Universitario Germans Triás i Pujol. Badalona*

### **Prof. Oriol Romaní Alfonso**

*Departament d'Antropologia, Filosofia i Treball Social. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona*

### **Prof. Carmen Tomás-Valiente Lanuza**

*Profesora Titular de Derecho Penal. Facultad de Derecho de la Universidad de Valencia*

### **Dra. Anna Veiga Lluch**

*Directora del Banco de Células Madre. Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona*

---

# COMENTARIO EDITORIAL

---

## **Prof. Sergi Erill**

*Catedrático de Farmacología Clínica. Director de la Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona.*

En este artículo, Xavier Carné nos acerca de manera sucinta, pero rigurosa, a la naturaleza del placebo y a las razones y condicionantes de su empleo en los ensayos clínicos. Es interesante recordar que, desde los tiempos en que Beecher titulaba su artículo *The powerful placebo*, la existencia o al menos la intensidad de este efecto ha sido en ocasiones rebatida. Naturalmente, es posible que por parte de algunos se haya exagerado su efecto, pero tanto los datos epidemiológicos como los distintos estudios experimentales que cita el autor son del todo convincentes. A ellos cabe añadir que el placebo comparte con los productos activos una propiedad del todo farmacológica. En estudios de analgesia, por ejemplo, el placebo exhibe una cinética de efectos del todo similar (salvo en potencia, claro está) a la del ácido acetilsalicílico y, en otros estudios, con dosis repetidas se puede detectar una curva de acumulación con techo, también del todo semejante a la de un fármaco.

Algunos han calificado de "efecto nocebo" a los efectos indeseables del placebo. Éste es un punto sobre el que no se extiende el autor, pero cuya importancia queda explícita en el texto. Con todo,

vale la pena señalar que en los estudios de seguridad de un nuevo fármaco que se realizan en voluntarios sanos, previos a los ensayos clínicos de eficacia, es constante la inclusión de un grupo placebo. La cantidad de efectos indeseables que se detectan en estos grupos hace pensar lo difícil que sería, si no hubiera un grupo placebo, decidirse a proseguir el desarrollo del nuevo fármaco ante los efectos adversos que cabría atribuirle.

El "efecto Hawthorne", que se cita en el artículo y que concuerda con la observación generalizada de que todo paciente incluido en un ensayo clínico experimenta una mejoría por el solo hecho de participar en el mismo, me lleva a la licencia de describir aquí el comentario de un clínico americano de renombre. Se refería a lo que desearía para un familiar próximo en el caso de que padeciera una determinada enfermedad aguda en la que todos los tratamientos hasta ahora probados se han mostrado insatisfactorios, a pesar de las expectativas suscitadas por los estudios en animales. Dijo textualmente: "que fuera incluido en un ensayo clínico y que le tocara el grupo placebo".

---

Obviamente, una parte importante del artículo de Carné se centra en las connotaciones éticas del uso de placebos en los ensayos clínicos, y en el revuelo causado por la revisión de la Declaración de Helsinki, en la que se limitaba su empleo a los " estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado". Es curioso pensar que los redactores de esta revisión pretendían evitar o minimizar que hubiera pacientes en un ensayo que no recibieran un producto activo, pero es fácil comprobar que muchas veces el empleo de un placebo minimiza precisamente el número de pacientes que no reciben un tratamiento satisfactorio. Así, por ejemplo, si se evalúa la eficacia de un nuevo fármaco A comparándolo con otro B, que en estudios en animales parecía del todo prometedor y que a la postre resulta totalmente inactivo, el número de pacientes que no han recibido nada que fuera eficaz es, por exigencias estadísticas del diseño, mucho mayor que si el estudio hubiese sido diseñado como A frente a placebo. Hasta cierto punto, los avatares del famoso párrafo sobre el uso de placebos hacen pensar en lo que dijo hace ya

muchos años el editorialista americano H. L. Mencken acerca de que *There is always a well-known solution to every human problem--neat, plausible, and wrong.*

Por último, se cita en el artículo el riesgo de que se hagan siempre sinónimos placebo y engaño. Por desgracia, existe también otro riesgo que con seguridad resultará bien conocido a los clínicos con muchos años de experiencia: el riesgo de que la respuesta a un placebo en un trastorno subjetivo, por ejemplo dolor, sea interpretado como indicador de la naturaleza psicosomática del mismo. Administrar una inyección de vitamina C a un paciente con dolor postoperatorio, basándose en la noción de que los analgésicos son siempre peligrosos, o quizás en que el dolor humano complace a Dios, y deducir que ya que ha habido respuesta la cosa no era para tanto, y por consiguiente hay que restringir aún más el empleo de analgésicos, es una barbaridad que desearíamos ver desterrada y que supera en mucho a la maleficencia del empleo de placebos en la mayoría de ensayos clínicos.



**Prof. F. Xavier Carné Cladellas**

## CURRICULUM VITAE

### TÍTULOS ACADÉMICOS

- Licenciado en Medicina i Cirurgia, 1975. Universidad de Barcelona.
- Doctor en Medicina i Cirurgia, 1982. Universidad Autónoma de Barcelona.  
Tema: "Estudi epidemiològic dels factors de risc implicats en l'etiologia de 'anèmia aplàstica".  
Dirigida por el prof. J.R. Laporte.
- Especialista en Medicina Interna, 1979. Ministerio de Educación y Ciencia.
- Diploma en Epidemiología, 1981. New England Epidemiology Institute y Universidad de Massachusetts (EE.UU.).
- Especialista en Farmacología Clínica, 1983. Ministerio de Educación y Ciencia.

### CARGOS

- Profesor encargado de curso. Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Universidad Autónoma de Barcelona, (1981-1986).
- Profesor médico asociado. Departamento de Farmacología y Psiquiatría.  
Universidad Autónoma de Barcelona, (1986 - Setiembre 1992)
- Profesor titular de Farmacología. Departamento de Farmacología y Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona (Setiembre 1992-Setiembre 1997) Actualmente en excedencia.
- Médico Interno del sistema MIR. CS Príncipes de España. L'Hospitalet de Llobregat. Año 1976
- Médico Residente del Servicio de Medicina Interna. CS Príncipes de España l'Hospitalet de Llobregat. Años 1977-1979.
- Médico Titular del Servicio Ordinario de Urgencias. El Prat de Llobregat (Noviembre 1983 a Mayo 1984).
  - Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clínica. CS Valle de Hebrón Barcelona. (Junio 1984 a Febrero 1997).
  - Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic de Barcelona (Enero- 2003 hasta la actualidad). Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció (UASP). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. (IDIBAPS)
    - Tesis doctorales dirigidas: 4.
    - Profesor de más de 100 cursos de posgrado.
    - Participante en más de 100 ponencias o conferencias por encargo.

---

## ACTIVIDAD INVESTIGADORA Y DE ASESORÍA

---

- Investigador miembro del “International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study”, años 1980-1986, estudio cooperativo internacional, coordinado por la “Slone Epidemiology Unit” de Boston (EE.UU.).
  - Miembro del Comité Ejecutivo del “Programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos”, financiado por la “Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios” y patrocinado por la OMS.
    - Consultor del Índice Farmacológico (1980-2000).
    - Miembro del comité de expertos de la revista *Medicina Clínica*, editada por DOYMA.
  - Asesor de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Nombrado por el ministro de Sanidad y Consumo, Sr. García Vargas. Julio 1989.
  - Miembro de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos (CONEM) del Ministerio de Sanidad y Consumo. Desde Agosto de 1993 hasta Abril de 1999.
    - Asesor experto en eficacia y seguridad de medicamentos en la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) de Londres. Enero-Marzo de 1995.
- Está en posesión de la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, concedida como miembro de la CONEM por el ministro Sr. José Manuel Romay Beccaria, el 4 de Diciembre de 1998.

---

## COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES

---

- Más de 75 comunicaciones presentadas a congresos, simposiums o reuniones médicas.
- Más de 100 trabajos publicados: originales y de revisión en revistas médicas, libros o capítulos de libros.

# USO DE PLACEBOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS



## RESUMEN

---

El placebo es una sustancia inerte y desprovista de cualquier efecto específico que se administra para complacer al paciente, a quien le produce un efecto positivo derivado de sus propias expectativas. El término proviene de la Edad Media y su uso en la investigación clínica moderna de base científica es ubicuo. En él se agrupan otros fenómenos muy relacionados con el efecto placebo propiamente dicho como el efecto Hawthorne o la regresión a la media, efectos que en la práctica se consideran conjuntamente. El efecto se produce, en mayor o menor medida, en todo tipo de afecciones, y es más importante y más constante en afecciones con variables de medida subjetivas. Los mecanismos de acción del efecto son mal conocidos; se han implicado en él algunos neuromediadores, sobre todo del sistema opioide endógeno.

En el entorno del ensayo clínico la mayor utilidad del placebo radica en permitir el enmascaramiento de observador y observado y, sobre todo, incorporar un índice de la sensibilidad de las mediciones que

estamos realizando. Las agencias reguladoras de medicamentos exigen en muchas ocasiones que los ensayos incluyan un grupo de pacientes tratados con un placebo con esta finalidad.

Su utilización en estas circunstancias ha sido ampliamente debatida entre investigadores clínicos, bioeticistas y agencias reguladoras de medicamentos. Las últimas revisiones de la Declaración de Helsinki, el código deontológico relacionado con la investigación biomédica más importante del mundo, han tenido mucho que ver con las polémicas generadas por el placebo. En la última revisión de la Declaración (la de Edimburgo, 2000) se ha tenido que añadir una Nota Aclaratoria al párrafo 29 para satisfacer el punto de vista de las diferentes partes. Aun así, la polémica no está zanjada. Para el análisis ético y metodológico de los ensayos clínicos se requiere un pormenorizado análisis del uso del placebo en cada ensayo clínico. Se propone un decálogo de principios que pueden servir de lista-guía para dicho análisis.



# USE OF PLACEBOS IN CLINICAL TRIALS



## SUMMARY

---

The placebo is an inert substance without any specific effect that is administered to please the patient, whom it produces a positive effect derived from his or her own expectations. The term comes from the Middle Ages and its use within the field of modern clinical research is ubiquitous. It embraces other phenomena closely related to the so-called placebo effect, as the Hawthorne effect and the regression to the mean, effects that stay under a common consideration in practice. The effect is produced, to a greater or lesser extent, in every pathology, and it is more relevant and constant when the pathology has subjective measuring variables. Its mechanisms of action are badly known; some neuromediators, above all from the endogenous opioid system have been related to it.

In the clinical trial environment, the greatest usefulness of placebos is found to be the fact that they allow both the observer and the observed to keep in hiding and, above all, to add a sensitivity index to the measurements that are carried out. The drug regulatory

agencies require, very often, that the trials include a group of patients treated with placebo to this purpose.

Its use, under these circumstances, has been vastly argued among clinical researchers, bioethicists and regulatory agencies. The last reviews of the Declaration of Helsinki, the deontological code related to the most important biomedical research in the world, have had a lot to do with the controversies generated by the use of placebo. In the last review of the Declaration (that of Edinburgh, 2000), an Explanatory Note has been added to the 29<sup>th</sup> paragraph to satisfy the point of view of the different parties. However, this controversy has not yet been concluded. The methodological and ethical analysis of the clinical trials require an itemized analysis of the use of placebo in each clinical trial. A Decalogue of principles that could act as a guide-list to the above mentioned analysis is introduced.



# USO DE PLACEBOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

F. XAVIER CARNÉ CLADELLAS

*Servei de Farmacologia Clínica. Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció. Institut d'Investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona*

## BREVE HISTORIA DEL TÉRMINO

El término placebo tiene una larga y polémica historia en medicina. Etimológicamente se trata de una palabra latina, una forma verbal del verbo “*placere*”, y proviene, según algunos, de un salmo que en la Edad Media se cantaba en el lecho de muerte y que comenzaba con el texto “*Placebo Domino in regione vivorum*”: Yo complaceré al Señor en la tierra de los vivos<sup>1</sup>.

Como quiera que en la época se popularizó el hecho de que los familiares del difunto pagaran para que otros realizaran los cánticos -sólo basta recordar en nuestra cultura a las plañideras-, el término se asoció al concepto de “sustitución casi fraudulenta de lo real”. Mucho más tarde, en el siglo XVIII, se comenzó a reconocer que muchas de las sustancias que los terapeutas de la época utilizaban no tenían efectos curativos, y que sólo se administraban con la finalidad de “complacer” al paciente. De esta forma, el término se asoció con el concepto de fraude o engaño.

Con el advenimiento de la medicina científica, el objetivo primordial de la investigación biomédica se centró en la demostración de que los efectos de los tratamientos no eran meros “placebos” (efectos derivados de la propia sugestión), sino que se debían a la acción específica de principios activos mediados a través de procesos fisicoquímicos reconocibles.

Agradecimientos: A Ferran Torres, Silvia Garrido y Remei Artigas.

En la década de los años 50 del siglo XX, hubo un auge en las investigaciones relacionadas con el fenómeno. Beecher, en 1955, popularizó el concepto de que la administración de un “placebo”, una sustancia inerte y desprovista de cualquier efecto específico, puede producir beneficios terapéuticos clínicamente significativos en aproximadamente un tercio de las respuestas subjetivas de las personas que las reciben<sup>2</sup>.

De esta época provienen algunos de los más importantes equívocos respecto al placebo. En primer lugar, el concepto de que una fracción fija de la población, habitualmente un tercio, responde al placebo, cualquiera que sea la variable de medida. En segundo lugar, que la respuesta al placebo es una fracción fija (también de alrededor de un tercio) del efecto máximo del tratamiento efectivo. Ninguno de ambos conceptos es correcto. El efecto placebo tiene una gran variabilidad, en gran parte porque se debe a la naturaleza fluida de las expectativas de los pacientes. Tampoco es cierto que a mayor agresividad en la vía de administración del preparado (p. ej., intramuscular frente a vía oral), mayor sea el efecto placebo observado<sup>3</sup>.

Desde los tiempos de Beecher, el concepto predominante es que el proceso de curación consta, como mínimo, de tres elementos: 1) el efecto autocurativo del organismo en muchas afecciones (el curso natural de la enfermedad); 2) los cambios producidos por efectos no específicos del terapeuta, del remedio y del entorno en el que el proceso se lleva a cabo y, finalmen-



te, 3) los efectos específicos de las intervenciones con un sustrato fisicoquímico propio, lo que en la terminología farmacológica se conoce como el efecto farmacodinámico de un medicamento. La investigación biomédica estaría encaminada a identificar el tercer elemento de la ecuación, que es el que en términos poblacionales nos interesa.

El reconocimiento de que la eficacia de una intervención debe demostrarse más allá del beneficio esperable por el solo hecho de intervenir en un determinado entorno es un elemento fundamental de la medicina convencional. Se trata de un elemento de autocrítica incuestionable, plenamente aceptado por la cultura dominante y que, a menudo, no comparten las medicinas alternativas y complementarias.

### **EL EFECTO HAWTHORNE Y LA REGRESIÓN A LA MEDIA**

El fenómeno, descrito y elaborado desde la perspectiva empírica de la terapéutica, tiene también su reconocimiento desde otras ramas de la ciencia. Desde la psicología industrial se describió, en los años 20 del siglo pasado el conocido como “efecto Hawthorne”<sup>4</sup>. Se trata del nombre de un pueblo cerca de Chicago, en el que se ubicaba la “Western Electric Company”, y en el que, por esos años, se llevaron a cabo todo un conjunto de experimentos relacionados con los condicionantes de la productividad laboral en más de 20.000 empleados de la compañía<sup>4</sup>.

Se trata, en definitiva, del efecto positivo que se observa en la conducta humana y que no tiene una relación causal con el fenómeno estudiado, sino que, aparentemente, es debido al hecho de que los participantes en la experiencia se saben observados. En Hawthorne se observaron mejoras en el rendimiento laboral tras la implementación de cambios en el sistema de producción. Esta mejora podía observarse tanto si los cambios eran objetivamente positivos para el proceso, como si no lo eran. Tras años de trabajo, los autores concluyeron que una parte

del beneficio observado se debía al hecho de saberse estudiado, y no al efecto propio relacionado con el proceso productivo implementado.

Otro efecto, también íntimamente relacionado con el efecto placebo, es el fenómeno de la “regresión a la media”, descrito, esta vez, por los bioestadísticos<sup>5</sup>. Este fenómeno refleja el hecho de que, en la medición de una variable de naturaleza continua, los individuos que se encuentran más alejados de la media de la variable tienen más probabilidades de obtener, en mediciones sucesivas, un resultado más cercano al valor medio de la población. Estas mediciones más extremas conllevan un mayor error aleatorio y, repetidas, tienden más a aproximarse a la normalidad que alejarse de ella.

La regresión a la media está también muy relacionada con la historia natural de muchas enfermedades que tienen una estructura oscilante. La artritis reumatoide o la colitis ulcerosa pueden considerarse como buenos ejemplos de procesos de esta naturaleza. En estas circunstancias, cuando un paciente acude al terapeuta, lo hace con mayor probabilidad cuando se encuentra en un mal momento de su proceso (en un brote de la enfermedad). Por tanto, observado de nuevo en un momento indeterminado posterior, tendrá más probabilidades de encontrarse menos mal (o sea, mejor) que en el momento de la observación inicial, simplemente porque ésta se encuentra en un momento del curso de la enfermedad especialmente extremo.

### **LA UBICUIDAD DEL EFECTO PLACEBO**

Todas estas observaciones a menudo se agrupan bajo el término “efecto placebo”, puesto que, en un caso concreto, es difícil aislar cada uno de estos componentes y, en la práctica, es frecuente considerarlos conjuntamente. En definitiva, el término refleja un conjunto de fenómenos que se derivan de la observación de la conducta humana en relación con el acto terapéutico y que son efectos inespecíficos derivados de las expectativas del individuo al saberse tratado. Agrupan también efectos derivados del



propio terapeuta y de su convencimiento de que su intervención realmente actúa, del aspecto y las características del tratamiento utilizado y del entorno en el que la intervención se produce.

En relación con el aspecto de la píldora es interesante constatar que diferentes autores en diferentes entornos han descrito la relación existente entre la forma, color o tamaño del tratamiento utilizado y la expectativa del paciente en cuanto a su supuesto efecto terapéutico. La mayoría de las personas “esperan” que un somnífero tenga el aspecto de un pequeño comprimido blanco, mientras que el color rojo se relaciona más con un efecto analgésico<sup>6</sup>.

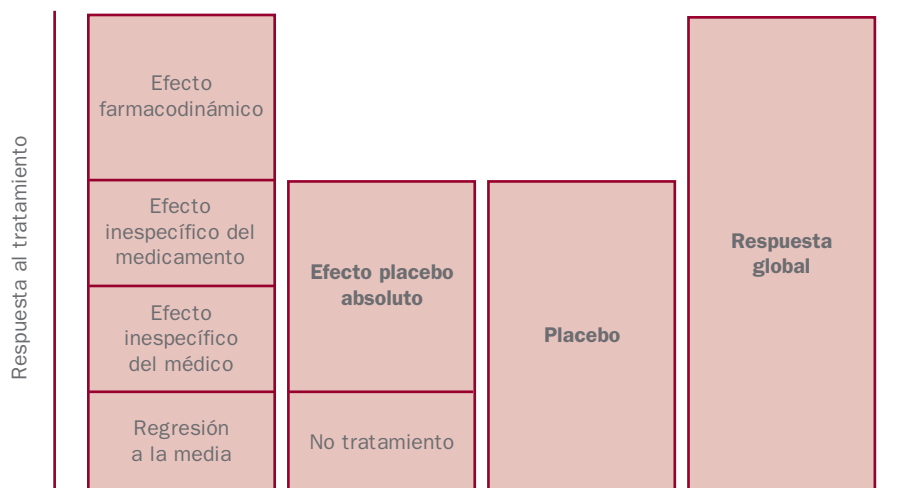
Un esquema algo simplista pero muy gráfico<sup>7</sup> acerca de la participación del efecto placebo en la respuesta global de cualquier tratamiento es la que se muestra en la figura 1. La respuesta global sería la suma del efecto farmacodinámico más el efecto placebo que, a su vez, sería la suma del efecto placebo “absoluto” más el efecto de la regresión a la media. El efecto placebo “absoluto” sería la suma del efecto inespecífico del medicamento y del acto médico. La magnitud de cada uno de estos efectos en la figura es

arbitraria y no representa la respuesta a ningún fármaco específico<sup>7</sup>.

La relevancia del efecto placebo es mayor en afecciones en las que las variables de medida son “blandas”; sintomáticas, subjetivas y difícilmente reproducibles, frente a aquéllas con variables “duras”, de las que disponemos de signos objetivos y fácilmente medibles y reproducibles de la enfermedad. El dolor de cualquier naturaleza, el insomnio, la depresión, la esquizofrenia, el asma o el colon irritable son algunos ejemplos clásicos de las primeras, y el ictus, el infarto de miocardio, o los distintos tipos de cáncer, de las segundas. Es interesante constatar, por ejemplo, que en la depresión o en la enfermedad bipolar el porcentaje de los que responden al placebo es muy elevado, pero muy variable de un ensayo a otro, mientras que en la esquizofrenia acostumbra ser de menor magnitud y variabilidad<sup>8</sup>.

Sin embargo, en mayor o menor medida, el efecto placebo debe considerarse en cualquier circunstancia. Ejemplos de afecciones en las que su trascendencia es mayor de lo que la lógica sugiere podrían ser la enfermedad de Parkinson, las arritmias, o el síncope vasovagal<sup>9</sup>.

**FIGURA 1.** Participación del placebo en la respuesta global al tratamiento. La respuesta global es la suma del efecto farmacodinámico más el efecto placebo, que a su vez es la suma del efecto placebo «absoluto» más el efecto de la regresión a la media. El efecto placebo «absoluto» es la suma del efecto inespecífico del medicamento y el del acto médico. La magnitud de cada uno de estos efectos en la figura es arbitraria y no representa la respuesta a ningún fármaco específico.





## MECANISMOS O MODELOS PSICOLÓGICOS Y NEUROBIOLÓGICOS DEL EFECTO

En los últimos años ha existido un creciente interés acerca de los mecanismos subyacentes del fenómeno, sobre todo en relación con el efecto analgésico, que ha sido, con mucho el más estudiado. Los mecanismos psicológicos más implicados han sido los del condicionamiento y el de las expectativas del paciente (también denominado modelo del significado) en relación al tratamiento que se le administra<sup>7</sup>.

El mecanismo del condicionamiento se basa en la teoría de que un estímulo aparentemente neutral, como es el terapeuta y el entorno del paciente, acoplados de forma condicionada a otro estímulo (el fármaco o, en general, el acto terapéutico), junto a rituales también aparentemente neutrales, son capaces de producir una respuesta condicionada (como ocurre con el perro de Pavlov), mediante la asociación de experiencias previas que en la memoria del paciente están ligadas a estas personas, lugares o rituales<sup>7</sup>.

El modelo del significado va más allá y argumenta que el efecto placebogénico proviene de los elementos culturales y simbólicos que rodean al acto terapéutico, sin necesidad de que exista previamente una experiencia condicionante.

Ya en 1978, Levine et al. demostraron que la analgesia obtenida mediante un placebo podía revertirse tras la administración de naloxona, un antagonista opioide, implicando en el proceso un posible mecanismo mediado a través de opioides endógenos<sup>10</sup>. También se han implicado, aunque en menor medida, a otros neuromoduladores no opioides, principalmente la serotonina, o la secreción de determinadas hormonas.

Un estudio más reciente realizado mediante neuroimágenes obtenidas por tomografía de emisión de positrones (PET) pone de manifiesto similitudes en la activación de regiones de la corteza y del tronco cerebrales tras la administración de una inyección de placebo y de un opioide<sup>11</sup>. Este estudio sugiere que la vía impli-

cada en el efecto placebo es la vía moduladora descendente utilizada por el sistema opioide.

En otro estudio en el que se utilizaron imágenes obtenidas mediante resonancia magnética funcional, se concluye que la analgesia mediada por el placebo afecta a las tres dimensiones de la experiencia dolorosa: la sensorio-discriminativa, la afectiva y la cognitiva<sup>12</sup>.

## EL USO DEL PLACEBO EN EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

En el contexto del ensayo clínico hablamos de una sustancia placebo cuando utilizamos un preparado farmacológicamente inactivo, de idéntica apariencia que el preparado en experimentación, que, entre otras aplicaciones, se utiliza para tratar a los sujetos del grupo control con el fin de permitir la evaluación ciega de los tratamientos asignados. Así, la primera utilidad del placebo consiste en permitir, gracias al enmascaramiento del observador y del observado, una valoración no sesgada por apriorismos del efecto real de la intervención.

En este mismo sentido, la administración de un placebo suele utilizarse durante los períodos de preinclusión (*run-in period*), o de lavado (*wash-out*) en un ensayo clínico, con la finalidad de acostumbrar al participante a adherirse al tratamiento, o en ensayos en los que al tratamiento habitual se le añade un tratamiento de prueba (*add-on therapy*), de nuevo con la finalidad de enmascarar la experiencia.

Sin embargo, ésta no es la principal, ni la más polémica, ventaja del uso del placebo en los ensayos clínicos. Se trata de la situación en la cual el paciente (con su consentimiento) es tratado únicamente con un placebo, como estrategia para evaluar los efectos específicos de un nuevo tratamiento, aislándolos de los otros componentes del efecto global (véase la figura 1).

Tomemos como ejemplo un ensayo para comparar el efecto analgésico de dos fármacos A y B asignados aleatoriamente para tratar el dolor provocado por una extracción dental, y en el que aparentemente se observa la misma magnitud en





la reducción del dolor inicial entre ambas opciones. En estas circunstancias, el resultado observado puede interpretarse de diferentes formas. Que ambos tratamientos son igualmente eficaces (ambos poseen efecto analgésico); que la técnica utilizada para la medición del alivio del dolor es demasiado poco sensible para detectar una diferencia real entre los dos tratamientos; o que, en definitiva, ninguno de los dos tratamientos funciona como tal analgésico. No tenemos otra forma de saberlo si no es incorporando en el diseño del ensayo un índice de la sensibilidad de las mediciones del dolor que estamos realizando<sup>3</sup>.

El mejor índice de sensibilidad de la medición que estamos realizando es la incorporación de un tercer brazo en el diseño al que aleatoriamente le asignaremos un placebo. Si los dos tratamientos A y B funcionan y el placebo no, podemos tener una mayor seguridad de que A y B son dos analgésicos, puesto que ambos son eficaces; no lo es el placebo, y la diferencia entre ambos es mínima, atribuible al azar<sup>3</sup>.

Este uso del placebo como “control negativo”, como índice de sensibilidad de la medición del efecto, es fundamental en el diseño de ensayos clínicos de diseño “explicativo”, es decir, los destinados a establecer la eficacia de un nuevo tratamiento. En la tabla 1 se resumen los efectos que es de esperar se detecten en un grupo control de un determinado ensayo clínico, según el tipo de intervención que utilizaremos como referencia<sup>3</sup>.

Una alternativa posible a dicho diseño es la utilización de un “control positivo” a dos dosis diferentes, una alta y eficaz y otra baja (infraterapéutica). Sin embargo, en este caso el paciente asignado a la dosis baja está recibiendo una dosis insuficiente y, por tanto, los reparos éticos

a esta opción son, en el fondo, los mismos que en la opción anterior (véase más adelante).

### ÉTICA DEL USO DE PLACEBOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS: LA CONTROVERTIDA REVISIÓN DEL AÑO 2000 DE LA DECLARACIÓN DE HELSINKI

La declaración de Helsinki es el principal código ético de comportamiento en la investigación con seres humanos de ámbito internacional. Se promulgó en primera instancia en el año 1964 y, permanentemente actualizada, representa el esfuerzo de la Asociación Médica Mundial (WMA, en sus siglas en inglés) para elaborar un consenso en esta materia<sup>13</sup>. La última revisión (la de Edimburgo, del año 2000) se llevó a cabo como respuesta a una importante controversia relacionada con el uso de placebos en los ensayos clínicos, con la amplia participación de bioeticistas, investigadores clínicos y autoridades reguladoras de medicamentos<sup>14-18</sup>.

En la versión anterior (la de 1996), el redactado del artículo II.3 decía así:

“En cualquier estudio médico, cada paciente -incluyendo los del grupo control, si existe- deben tener asegurados los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos demostrados (*the best proven*, en su versión inglesa). Ello no excluye el uso del placebo inerte en estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado”.

Muchos consideraban que, tomado de forma literal, este párrafo no permitía la realización de

TABLA 1. Efectos en los grupos de control

Control	Efectos
Lista de espera	Curso natural de la enfermedad – la reacción negativa de no haber hecho nada
Visitas sin tratamiento	Curso natural de la enfermedad + la interacción del/la doctor/enfermera/paciente
Placebo	El curso natural de la enfermedad + la interacción + la expectativa de que ocurrirá un efecto
Control activo	El curso natural de la enfermedad + la interacción + la expectativa + el efecto real



ensayos en los que algunos pacientes pudieran recibir un nuevo tratamiento, quizás mejor, pero en ningún caso "demostrado"<sup>19</sup>. El fundamento del método se basa precisamente en la incertidumbre acerca de las opciones estudiadas.

Sin embargo, esta prohibición del uso del placebo en ensayos clínicos no se basa en ninguna evidencia sólida acerca del mayor riesgo al que podían verse expuestos los pacientes sometidos al mismo. Al-Khatib et al., en un meta-análisis de ensayos clínicos con antihipertensivos, demostraron que el uso del placebo durante un período corto de tiempo en estos pacientes no se asociaba a un incremento del riesgo de acontecimientos adversos graves<sup>20</sup>.

Lo mismo ocurre en los ensayos clínicos realizados en psiquiatría. En la base de datos de ensayos clínicos de la Food and Drug Administration (FDA) no existen pruebas que indiquen que los pacientes que han recibido un placebo en los ensayos clínicos comparativos con antipsicóticos o antidepresivos presenten una mayor número de intentos de suicidio, o de suicidios consumados, que los pacientes tratados con fármacos activos<sup>21, 22</sup>. Ello podría ser una prueba indirecta de que, de facto, los pacientes incluidos en estos ensayos representan una población con una sintomatología leve, quizás poco representativa de las formas más graves de la enfermedad.

Tras una ardua polémica, en la siguiente revisión, la del año 2000, el párrafo se cambió por otro (el famoso artículo 29) que reza así:

"Los beneficios, los riesgos, las cargas y la efectividad de un nuevo método deben ser evaluados frente a los de los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales –o, quizás, disponibles– (en inglés, *current*). Ello no excluye el uso del placebo o del no tratamiento en los estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado".

Aunque este redactado parece permitir la evaluación de nuevos tratamientos, el artículo 29, tal y como está, perpetúa la prohibición de

los controles tratados con placebo en circunstancias en las que existen tratamientos parcialmente efectivos<sup>19</sup>.

Por último, la Asamblea Médica Mundial, en su reunión de Octubre de 2002, fue capaz de redactar una **Nota aclaratoria al artículo 29**, que aparece como pie de página, con el siguiente redactado:

"La Asamblea Médica Mundial se reafirma en su posición de que debe tenerse un cuidado extremo al hacer uso del ensayo clínico controlado con placebo y que, en general, esta metodología sólo debe utilizarse en ausencia de un tratamiento disponible demostrado. Sin embargo, un ensayo controlado con placebo puede ser éticamente aceptable, incluso si un tratamiento demostrado está disponible, en las siguientes circunstancias:

"Si debido a razones metodológicas, científicamente razonables, se hace necesario su uso para determinar la eficacia o la seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico, o si un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico está siendo investigado para una afección menor y los pacientes que reciben el placebo no están sujetos a un riesgo adicional de un daño grave o irreversible. Todas las demás provisiones de la Declaración de Helsinki deben adoptarse, especialmente la necesidad de una revisión ética y científica" (WMA web site: <http://www.wma.net/e/home.html>)

Según muchos, esta nota aclaratoria estrecha el mandato contra la sustitución de un tratamiento demostrado por un placebo. Los ensayos clínicos con un grupo control con placebo serían éticamente justificables cuando existieran buenas razones para el uso del placebo, o si la afección estudiada fuera de naturaleza menor y los riesgos adicionales negligibles<sup>19, 23</sup>.

Se trata de un importante reconocimiento de una distinción moral en circunstancias en las



que se pueden utilizar placebos. Se requiere un pormenorizado análisis de la justificación del uso del placebo caso por caso, un proceso sensible al análisis de los méritos científicos del estudio, de sus riesgos, del proceso de selección de individuos participantes y de los procedimientos establecidos para minimizar los riesgos derivados de la participación en el ensayo<sup>19</sup>.

### USO DE PLACEBO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si en un ensayo clínico frente a placebo es previsible que un grupo de pacientes vaya a sufrir un daño relevante como consecuencia de privarle de un tratamiento que se considera necesario, el hecho de que los participantes hayan dado previamente su consentimiento informado no hace válida éticamente la experiencia. En este caso, aunque se haya respetado el principio de autonomía, se ha conculcado uno previo y más importante, el principio de no maleficencia<sup>7</sup>.

En sentido contrario, aunque el diseño del estudio sea correcto y no sea previsible que el paciente sufra un daño relevante como consecuencia de privarle de un determinado tratamiento, sigue siendo obligatorio solicitar al paciente su consentimiento informado y comunicarle la naturaleza de las intervenciones en la hoja de información que debe acompañar a éste. En definitiva, en todo ensayo frente a placebo son exigibles tanto la garantía razonable de que el paciente no sufrirá un daño como el consentimiento informado previo del participante<sup>7</sup>.

### DECÁLOGO DE CRITERIOS PARA EL USO DEL PLACEBO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A pesar de que existen algunas recomendaciones destinadas a evaluar si la utilización del placebo como medicación única es aceptable en investigación biomédica, algunas de ellas son excesivamente genéricas<sup>24</sup>. En la tabla 2 se presenta un decálogo de criterios para el uso del placebo en investigación clínica propuesto hace

**TABLA 2. Decálogo de criterios para el uso del placebo en investigación clínica**

1. El uso de placebo en investigación clínica debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos formales, cumpliendo los requisitos legales que rigen el desarrollo de nuevas entidades químicas o biológicas en seres humanos.
2. El uso de placebo debe estar justificado explícitamente en el protocolo del estudio, que además debe incluir una descripción detallada de los posibles riesgos y beneficios asociados a su uso.
3. La hoja de información al paciente del consentimiento informado del estudio debe describir explícitamente al placebo como una sustancia inactiva empleada como comparación.
4. Los ensayos clínicos frente a placebo de tamaño muestral moderado o amplio, o de duración prolongada, deben incluir en el protocolo un plan de análisis intermedios, que deben ser revisados periódicamente por un comité de monitorización externo.
5. La administración de fármaco activo es obligatoria siempre que se haya demostrado de forma concluyente la eficacia del fármaco o que la no administración del mismo pueda resultar en daño o lesión permanente. Sin embargo, puede justificarse el uso de placebo cuando el tratamiento estándar se asocie a una frecuencia elevada de efectos adversos graves.
6. La utilización de placebo en sustitución de fármacos eficaces durante períodos limitados de tiempo puede justificarse en estudios de búsqueda de dosis, durante los períodos de pre-inclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no resulte previsiblemente en daño o lesión permanente.
7. La demostración de eficacia de un determinado fármaco sobre variables intermedias no impide necesariamente la utilización del placebo en la evaluación de variables de supervivencia.
8. En intervenciones preventivas, el uso de placebo será aceptable siempre que los fármacos activos no hayan demostrado su eficacia sobre variables de supervivencia u otras de gran relevancia clínica.
9. Es justificable, desde el punto de vista ético la adición de un placebo al tratamiento estándar para la evaluación de nuevos tratamientos.
10. La utilización de placebo en ensayos clínicos con voluntarios sanos y en estudios farmacocinéticos es perfectamente aceptable.





ya algunos años y que intenta compaginar el respeto a los principios éticos individuales con las ventajas prácticas que, en el desarrollo de nuevos fármacos, supone la comparación frente a placebo y, por ende, el beneficio que obtiene de ello la sociedad<sup>7, 25</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walach H. Placebo and placebo effects. A concise review. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003; 8(2): 178-187.
- Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602-1606.
- McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgrad Med J* 2005; 81: 155-160.
- Parsons HM. What happened at Hawthorne. *Science* 1974; 183: 922-932.
- Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain* 1992; 50: 281-285.
- Kleijnen J, de Craen AJM, Van Everdingen J, Krol L. Placebo effect in doubled-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994; 344: 1347-1349.
- García-Alonso F, Guallar E, Bakke O, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 797-801.
- Vieta E, Carné X. The use of placebo in clinical trials on bipolar disorder: A new approach for an old debate. *Psychotherapy Psychosomatics* 2005; 74: 10-16.
- Moya A, Permanyer G, Sagristá J, Carné X, Rius T, Mont LL et al. Limitations of head-up tilt test evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: Results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-69.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-657.
- Petrovic P, Kalso E, Peterson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia. Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-1740.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 284: 3043-3045.
- World Medical Association 2000 Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 52<sup>nd</sup> World medical Association general Assembly, October 3-7, 2000, Edinburgh, Scotland, October, 2000.
- Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-398.
- Weijer C. Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schizophrenia Research* 1999; 35: 211-218.
- Freedman B, Weijer C, Glass KC. Placebo orthodoxy in clinical research. I: empirical and methodological myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 243-251.
- Freedman B, Glass KC, Weijer C. Placebo orthodoxy in clinical research. II: ethical, legal and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 252-259.
- Temple RJ. When are clinical trials of a given agent vs. placebo no longer appropriate or feasible? *Control Clin Trials* 1997; 18: 613-620.
- Carpenter WT, Appelbaum PS, Levine RJ. The declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 356-362.
- Al-Khatib SM, Califf RM, Hasselblad V, Alexander JH, McCrory DC, Sugarman J. Placebo-controls in short-term clinical trials of hypertension. *Science* 2001; 292: 2013-2015.
- Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. 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: 1449-1454.
- Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: A replication analysis of the Food and Drug Administration database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-118.
- Brody BA, Dickey N, Ellenberg SS, Heaney RP, Levine RJ, O'Brien RL et al. Is the use of placebo controls ethically permissible in clinical trials of agents intended to reduce fractures in osteoporosis? *J Bone Mineral Res* 2003; 18: 1105-1109.
- Collier J. Confusion over the use of placebos in clinical trials. *BMJ* 1995; 31: 821-822.
- García-Alonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. Use and abuse of placebo in phase III trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 101-105.