

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## COMUNICACIÓN

### USO DE PLACEBOS EN DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN CÁNCER. DILEMAS ÉTICOS VERSUS RAZONES CIENTÍFICAS

Por:

MSc. Maykel Pérez Machín<sup>1</sup>, MSc. Migdacelys Arboláez Estrada<sup>2</sup> y Dra. Aymée María Durán Cabrera<sup>3</sup>

1. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Asesor de investigaciones. Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. e-mail: [maykelpm@ucm.vcl.sld.cu](mailto:maykelpm@ucm.vcl.sld.cu)
2. Máster en Farmacia Clínica. Asesora de Calidad de la Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Instructora. UCM-VC.
3. Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Instructora. UCM-VC.

**Descriptor DeCS:**

ENSAYOS CLINICOS  
PRÁCTICAS CLÍNICAS  
ÉTICA  
ÉTICA EN INVESTIGACION

**Subject headings:**

CLINICAL TRIALS  
CLINICAL CLERKSHIP  
ETHICS  
ETHICS, RESEARCH

El término placebo se deriva del verbo latino “*placere*” que significa “complacer”. Se define como un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de apariencia y características organolépticas idénticas al preparado de experimentación, y se utiliza para tratar a los sujetos controles, con el fin de enmascarar los tratamientos<sup>1-3</sup>.

En nuestros días, la comunidad científica internacional ha asumido criterios favorables y desfavorables con relación al uso del placebo en la investigación clínica.

Se plantea que los estudios controlados con placebo poseen mayor validez interna y constituyen la mejor manera para medir el efecto farmacológico de un nuevo medicamento<sup>2</sup>. Algunos investigadores asumen una posición de rechazo hacia el uso de los placebos, fundamentalmente por razones éticas.

El desarrollo creciente de novedosos agentes anticancerosos (anticuerpos monoclonales, vacunas terapéuticas y antidiotípicas), usados como diferentes dianas moleculares, ha llevado a los investigadores a desafiar la tradición, aceptada durante años, de no realizar ensayos clínicos con placebos en pacientes con cáncer. Se ha demostrado que muchos de estos agentes contribuyen a estabilizar la enfermedad en lugar de propiciar la regresión del tumor, por lo que la evaluación de su actividad requiere de diseños que permitan controlar la evolución de la progresión del tumor y minimizar los sesgos de evaluación del investigador al medir las variables de respuesta<sup>3,4</sup>.

La reciente tendencia a utilizar estos diseños en la especialidad de oncología, exige la práctica de ensayos aleatorizados y controlados donde se utilicen placebos, para poder evaluar adecuadamente la seguridad y la actividad de las nuevas dianas moleculares usadas, tanto en la monoterapia como en la combinación con otros tratamientos citotóxicos<sup>4,5</sup>.

Aunque internacionalmente se desarrolla un número considerable de ensayos clínicos que emplean placebos, los oncólogos, investigadores, éticistas y los pacientes, continúan expresando su preocupación acerca de su uso en los ensayos clínicos en oncología. Esta situación no ha frenado a los laboratorios y firmas farmacéuticas que desarrollan investigaciones clínicas y siguen utilizando grupos controles en los que se emplean placebos, y justifican su uso con el hecho de que no existe un tratamiento estándar eficaz, o que el estándar disponible presenta baja eficacia o es excesivamente tóxico<sup>6-8</sup>.

En uno de los intentos por minimizar las inquietudes éticas asociadas al uso del placebo, se han seguido estrategias dirigidas a emplear diseños que permitan abrir el cegamiento del estudio cuando exista una progresión de la enfermedad, y continuar con el tratamiento activo si se estaba administrando un placebo. Otras investigaciones han incorporado diseños y criterios de valoración que pueden servir para evaluar la supervivencia y, por tanto, minimizan el tiempo de exposición de los pacientes al placebo. Sin embargo, estos diseños no resuelven del todo los significativos dilemas éticos concernientes a utilizar o no este tipo de producto, que carece de acción farmacológica en los pacientes con cáncer. Se considera preocupante que tales diseños fallen a la hora de determinar los efectos del tratamiento en importantes variables clínicas, como la supervivencia del paciente<sup>7</sup>.

En algunos casos, es ético realizar un ensayo controlado con placebo, como en los pacientes para los que no existe una terapia eficaz cuando el tratamiento disponible provoca graves reacciones adversas, peligrosas para la vida. Ante esta situación, los oncólogos ofrecen a sus pacientes tratamientos de segunda, tercera y hasta de cuarta línea de quimioterapia que no tienen eficacia comprobada, por lo que son fuertemente criticados. Cuando no existe una evidencia clara de que estos tratamientos proporcionen una respuesta favorable sobre el tumor, de que incrementen la calidad de vida o prolonguen la supervivencia, o cuando produzcan severas reacciones adversas, no solo es razonable, sino éticamente preferible, proporcionar óptimos cuidados paliativos. De esto se deduce que para que un ensayo comparado con aplicación de placebos sea ético en pacientes con cáncer, además de cumplir los requisitos antes mencionados, debe asegurarse que los pacientes que estén en el grupo de tratamiento con placebos reciban los mejores cuidados paliativos.

Realizando una comparación con las alternativas disponibles en el mercado internacional para aquellos pacientes con cáncer avanzado (segundas, terceras o cuartas líneas no probadas), los óptimos cuidados paliativos y un adecuado tratamiento del dolor se precisan como indispensables. Generalmente, los placebos son considerados innecesarios en la fase II de evaluación de drogas citotóxicas, pues la actividad de dichas drogas puede ser determinada midiendo la proporción de respuestas parciales o completas a las máximas dosis toleradas. La regresión del tumor casi siempre ocurre como efecto de la droga, pues la remisión espontánea es extremadamente rara en la mayoría de los tumores. Sin embargo, las terapias anticancerosas con dianas moleculares puede que no produzcan regresión del tumor y, aun así, podrían tener un gran efecto en la evolución natural de la enfermedad<sup>5</sup>.

En enfermedades como el cáncer, donde no se observa la remisión espontánea, la regresión, o ambas, los ensayos con un solo grupo pueden ser útiles. Una respuesta objetiva (reducción del tamaño del tumor) se considera un efecto directo del tratamiento, ya que esta respuesta no se observa en el curso natural de la enfermedad; sin embargo, la interpretación de los ensayos no controlados es frecuentemente problemática, porque se basa en la comparación con controles históricos para hacer inferencias con respecto a la eficacia de un nuevo tratamiento; este aspecto disminuye la confiabilidad e introduce sesgos en las comparaciones entre los resultados actuales y los datos históricos<sup>1</sup>.

Los estudios no controlados raramente permiten obtener conclusiones válidas concernientes a los criterios de evaluación: supervivencia, tiempo hasta la progresión y supervivencia libre de progresión. Para obtener conclusiones válidas, es necesario realizar ensayos controlados y aleatorizados<sup>6-8</sup>.

Se recomiendan diseños validados, como el de la retirada aleatorizada, propuesto por vez primera en 1975 por Amery y Dony, como un diseño de ensayo clínico que evita el uso indebido del placebo. Otro tipo de diseño que se emplea es el cruzado (*cross over*); en él, los pacientes tratados con placebo pasan a recibir terapia activa en cuanto el objetivo principal del ensayo haya sido alcanzado; por supuesto, el objetivo principal no puede ser medir la supervivencia. En los ensayos

clínicos de la fase III, las agencias reguladoras pueden aceptar otros criterios de valoración diferentes a la supervivencia; por ejemplo, criterios indirectos de valoración u otras variables significativas desde el punto de vista clínico. Otro diseño apropiado consiste en la adición de un nuevo agente o un placebo a una droga de reconocida actividad. En este contexto de diseños específicos para la oncología, no existen cuestionamientos éticos, pues todos los pacientes reciben tratamiento activo<sup>7,8</sup>.

Finalmente, queda regulado en la nota aclaratoria de la Declaración de Helsinki del año 2008, el cuidado extremo relacionado con el uso de placebos en la investigación clínica; se especifica que este diseño solo se puede utilizar cuando no se cuenta con la existencia de una terapia eficaz<sup>9</sup>. Además, se avala su utilización desde el punto de vista ético, cuando por razones metodológicas y científicas sea necesario su uso para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico, y cuando se evalúan los métodos señalados en una enfermedad de menos importancia que no indique riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial, aquella que plantea la necesidad de una revisión científica y ética apropiada de los protocolos de investigación por parte de los Comités Institucionales de Ética de la Investigación clínica.

### **Referencias bibliográficas**

1. Morón FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Morón FJ, Levy M. Farmacología general. La Habana: Ciencias Médicas; 2002. p. 44-54.
2. Padilla J. The ethics of placebo. Rev Peru Pediatr. 2007;60(3):195-7.
3. National Cancer Institute. [Internet]. Estados Unidos: Diccionario de cáncer, Inc.; © 2009 [actualizado el 3 de agosto de 2005; citado el 20 de abril de 2009]. Disponible en: [http://www.uci.nib.gov/templates/db\\_alpha.aspx?CdrID=44840&lang=spanish](http://www.uci.nib.gov/templates/db_alpha.aspx?CdrID=44840&lang=spanish)
4. Daugherty CK, Ratain Nj, Emmanuel EJ, Farell AT, Schilsky RL. Ethical Scientific and Regulatory Perspectives regarding the Use of Placebos in Cancer Clinical Trials. J Clin Oncol. 2008;26(8):1371-8.
5. Speroff L. Hormonal replacement therapy after breast cancer is it safe. A randomized comparison: trial stopped. Lancet. 2004;363:453-5.
6. Ratain MJ, Elsen T, Stadler WM. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004;24:2505-12.
7. Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR . Efficacy and safety of sunitinib with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomized controlled trial. Lancet. 2006;368:1329-38.
8. The ATAC Trialists Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomized trial. Lancet. 2002;359:2131-39.
9. World Medical Association. [Internet]. Corea: Ethical principles for medical research involving human subjects. Declaración de Helsinki, Inc.; © 2009. [actualizado el 3 de noviembre de 2008; citado el 11 de mayo de 2009]. Disponible en: <http://www.wma.net>

Recibido: 4 de mayo de 2009

Aprobado: 11 de mayo de 2009