

# La bioética y el uso de placebo en ensayos clínicos controlados

Ismael  
Ramírez Villaseñor,<sup>1</sup>  
Carlos  
Cabrera Pivaral<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista en medicina familiar, alumno del doctorado en Farmacología, Universidad de Guadalajara, jefe de Departamento Clínico, Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco  
<sup>2</sup>Maestro en Salud Pública, jefe delegacional de Educación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social en Jalisco

Correspondencia:  
Ismael Ramírez Villaseñor.  
Tel.: (01 33) 3684 0005.  
Dirección electrónica:  
ismaelra@mail.udg.mx

## RESUMEN

La discusión sobre la procedencia ética del uso de placebo en ensayos clínicos controlados (ECCP) es actualmente un tema de intenso debate. En este trabajo se revisan algunos aspectos históricos de las investigaciones en humanos, se discuten las necesidades científicas de comparar un fármaco contra placebo para evaluar los posibles efectos adversos de los fármacos, efectos que de otra forma podrían pasar inadvertidos. Así mismo, se aborda la cuestión de si es ético o no realizar ECCP cuando la seguridad del fármaco ya ha sido probada en estudios previos. Se discuten los ensayos de prevención de la infección perinatal por virus de la inmunodeficiencia humana comparados con placebo, que fueron realizados en países en desarrollo a pesar de que ya existía un tratamiento preventivo eficaz. Se cuestiona la procedencia ética de hacer ECCP en los países en desarrollo, cuando el estudio es considerado no ético en los países desarrollados, en especial cuando se trata de fármacos de alto costo que no se planea utilizar como tratamiento estándar en la población estudiada. Se concluye que uno de los riesgos del proceso de globalización de la investigación clínica podría ser la investigación no ética con poblaciones susceptibles del mundo en desarrollo. Es inaceptable que se obtenga el conocimiento científico a costa del sufrimiento innecesario de una parte de la sociedad. Por tanto, es improcedente que se realicen estudios de intervención en los países en desarrollo usando criterios éticos diferentes a los que se aplican en países desarrollados.

## SUMMARY

At present, discussions on ethics in placebo-controlled clinical trials (PCT) are a quite controversial issue. Here, some historical aspects about studies in human beings are overviewed. To discover potential adverse reactions that may be overseen, the scientific need to compare a drug against a placebo is also considered. The issue concerning ethics in carrying out placebo-controlled trials (PCT) when drug safety has already been proved is analyzed. PCT in perinatal HIV prevention, performed in undeveloped countries and carried out despite having effective treatment, are also discussed. The ethics of assaying drugs compared to placebo when such trials are considered unethical in developed countries is also considered. Trials effectuated in developing countries, in which an expensive drug is on trial against a placebo, are questioned, especially if there is no intention of making such a drug available to the studied population. It is concluded that one of the risks of the internationalization of clinical investigation is the potential exploitation of susceptible people in undeveloped countries. It is unacceptable to obtain scientific knowledge at the cost of unnecessary suffering to one part of a population; therefore, performance of interventional trials in developing countries by using different ethical criteria from those observed in developed countries must not be endorsed.

## Palabras clave

- ✓ bioética
- ✓ ética médica
- ✓ ensayos clínicos
- ✓ placebo

## Key words

- ✓ bioethics
- ✓ ethics, medical
- ✓ clinical trials
- ✓ placebos

## Introducción

La visión desde la cual se hacen las reflexiones de este ensayo podría considerarse dentro de la bioética personalista, teniendo a la persona como fin y no como medio del conocimiento científico. En este trabajo se considera *ensayo clínico controlado con placebo* (ECCP), todo aquel estudio hecho en humanos donde alguno de los brazos del ensayo incluye un placebo, sin importar si son aleatorizados o no, simple, doble, o triple ciego.<sup>2</sup>

La historia de la investigación en medicina cuenta con múltiples ejemplos de abusos perpetrados en los participantes de los estudios. A continuación un breve recuento de Florencia Luna:<sup>3</sup>

Durante 1700 y 1800 los investigadores experimentaban en sí mismos, la propia familia, o los vecinos, en consonancia con la ética comunitaria. En 1935, con el descubrimiento de las sulfas se empieza a utilizar a grupos de pacientes haciendo comparaciones (grupo control). Durante 1941 a 1945 se hicieron investigaciones financiadas por el gobierno de Estados Unidos de América del Norte para beneficiar a los soldados en el frente. Se obviaron los derechos de los pacientes en investigaciones de malaria, disentería e influenza. Se hizo, por ejemplo, un estudio sobre disentería en niños huérfanos de 13 a 17 años de edad, a quienes se les inocularon gérmenes por vías parenterales a dosis reconocidas por los propios investigadores como altas. Bajo el principio de la mayor felicidad para el mayor número de personas se justificó esta forma de proceder. Es decir, si durante la guerra unos se enfrentaban a las balas en el campo de batalla, otros deberían de enfrentarse a las inyecciones y poner a prueba una vacuna.

Algunos estudios realizados en estas condiciones fueron:

- No dar penicilina a personas con infecciones por estreptococo, con la finalidad de probar otras opciones para prevenir complicaciones reumáticas. Los hombres participantes del estudio ignoraban que habían sido expuestos al contagio, veinticinco de ellos enfermaron.
- Dar virus vivos de hepatitis a personas con retraso mental en un asilo.

- Inyectar células cancerosas vivas a ancianos para ver la respuesta inmunológica.<sup>3</sup>

En esta situación, el Código de Nuremberg de 1947 era considerado ajeno a la labor desempeñada por los investigadores.

Un ejemplo destacado de violaciones éticas ocurrió en 1935, en el poblado de Tuskegee, Alabama: para observar la historia natural de la sífilis, 400 individuos de raza negra fueron dejados sin tratamiento a pesar de que ya existían antimicrobianos mercuriales.<sup>4</sup> Lo más grave es que el estudio se continuó sin modificación por decenios a pesar de que ya se contaba con la penicilina desde la década de 1940.<sup>5</sup>

Otro ejemplo grave fue la aceptación pública del gobierno de Estados Unidos de América, en 1994, de su responsabilidad en los experimentos con inyecciones de materiales radiactivos a personas que no sabían lo que estaban recibiendo, así como la liberación de radiación a la atmósfera, o la radiación directa a los testículos de prisioneros. Todos estos experimentos aparentemente terminaron en 1974.<sup>4</sup>

## El uso de placebo en el grupo control de ensayos clínicos

Las razones científicas para el uso de placebo en estudios con grupo control son complejas. Por un lado, si el grupo control está recibiendo un tratamiento inerte cuando ya existe un tratamiento estándar, se le está negando la oportunidad de recibir un tratamiento con cierto grado de eficacia. Por el otro, la mejor manera de medir el efecto farmacológico exacto del medicamento es comparándolo con un placebo. Sin embargo, cuando se estudia un nuevo tratamiento farmacológico y se compara con el tratamiento estándar sin incluir ningún brazo del estudio con placebo, se pierde también la oportunidad de valorar con plenitud los efectos negativos del nuevo tratamiento.

Esta última situación ocurrió cuando el flosequin se comparó con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Los dos tratamientos mostraron una eficacia similar, por lo que el flosequin parecía una alternativa adecuada al inhibidor de ECA, dado que era más barato. No obstante, cuando se

comparó el flosequinan con placebo, fue evidente que el fármaco experimental incrementó considerablemente el riesgo de muerte comparado con el placebo.<sup>5(p.146)</sup>

Los ensayos clínicos controlados que estudian fármacos se diseñan para responder a la pregunta de si la droga en cuestión tiene algún efecto farmacológico o no. Algunos diseños usan comparaciones históricas, otros comparan con productos inertes (medicación falsa, es decir placebos), mientras que otros buscan respuestas en relación con la dosis. Sin embargo, la prueba con mayor fuerza científica proviene de la comparación del fármaco de prueba con placebo.<sup>6</sup> Por esto las agencias regulatorias, como la *Food and Drug Administration*, prefieren ECCP para otorgar licencias de comercialización de fármacos. En tal situación, los fabricantes, a diferencia de los consumidores y los clínicos, prefieren hacer estudios comparados con placebo.<sup>6</sup> Además, pocos fabricantes se arriesgarían a lanzar al mercado un nuevo producto que fuera menos efectivo que el de la competencia. Otro problema es que muchos ECCP pequeños no suplen la necesidad de hacer un solo gran ECCP para obtener conclusiones valederas respecto a eficacia y seguridad.

La situación que se le plantea al investigador cuando se usa placebo es que si el tratamiento activo resulta benéfico, la mitad de los pacientes habrá perdido la oportunidad de recibir ese beneficio; si resultara dañino, los que reciben el placebo se habrán ahorrado ese efecto lesivo. En otras palabras, cuando se compara al tratamiento nuevo con el tratamiento estándar sin usar placebo, se está asumiendo que el nuevo tratamiento es seguro, lo cual no siempre resulta así.<sup>5</sup>

Otro elemento de este problema deriva de la enfermedad que se pretende tratar: ¿es de pronóstico mortal?, ¿afecta seriamente la función?, ¿produce daños irreversibles? Si las respuestas a estas preguntas son positivas, no habría aprobación ética para el uso de un placebo. Sin embargo, Rothman, al igual que otros autores, critica que el ECCP sea *el estándar de oro* de la investigación clínica.<sup>7</sup> Considera que esto se justificaba en los tiempos en que no había tratamientos efectivos para muchas enfermedades. Se acepta que los ECCP requieren menor número de participantes, pero sólo determinan si

la droga nueva es mejor que la inerte, sin precisar realmente qué tan eficaz es y estimándose con un amplio intervalo de confianza.<sup>7</sup> El mismo autor señala que para estimar la eficacia comparativa o mostrar la equivalencia no hay otra salida que hacer estudios más grandes que los controlados con placebo. Así mismo, recalca que cuando exista un tratamiento eficaz no es ético asignar placebo a los pacientes. Se parte del principio de equidad, sin el cual todo ensayo clínico sería no ético.<sup>7</sup>

Una tercera postura parte de que los argumentos sobre el no uso de placebo en ensayos clínicos controlados, se basan más en opinión personal que en evidencia. Esta situación se pone de manifiesto en los estudios de ondansetron, una droga antiemética. Tramer y colaboradores parten del principio de que es éticamente cuestionable hacer estudios clínicos de intervención con diseño tal que no permita obtener conclusiones claras y valederas.<sup>8</sup> Los ECCP de ondansetron habían mostrado que éste era superior y que no eran necesarios más estudios controlados con placebo. No obstante, se hizo revisión sistemática y metaanálisis de los estudios de ondansetron que se habían controlado con placebo y de los que se habían comparado con tratamiento activo. Los estudios con placebo mostraron que la incidencia de vómito posoperatorio variaba de 10 a 96 % en los pacientes, variación que impedía obtener conclusiones sobre la intervención antiemética profiláctica. En los ensayos clínicos controlados comparados con medicación activa y que no incluyeron brazo con placebo, no fue posible obtener pruebas de la validez interna del ensayo.

Los elementos que impidieron obtener conclusiones valederas a los estudios de eficacia comparativa fueron la alta variación de los eventos por medir (vómito) y la falta de un tratamiento estándar con el cual hacer la comparación.<sup>8</sup> Se concluye que después de haber tratado a más de 4827 pacientes en estudios de profilaxis del vómito posoperatorio, actualmente no se sabe todavía cuál es el fármaco más benéfico y menos dañino de entre aproximadamente catorce que han sido probados.<sup>8</sup>

Los ensayos clínicos controlados que usan placebo (en el sentido de sustancia o agente inerte indistinguible del tratamiento activo con el cual se está comparando)<sup>9</sup> permiten concluir

rápidamente y con menos pacientes si un tratamiento de prueba es mejor que una sustancia farmacológicamente inactiva; además, ofrecen una respuesta más precisa acerca de los efectos secundarios del fármaco que está siendo probado. No se considera en esta idea el concepto más global de *efecto placebo*, que se refiere al resultado de la interacción psicosocial médico-paciente, incluyendo las dimensiones de espacio y tiempo que en esta relación tienen lugar. Este concepto es desarrollado en diversas fuentes.<sup>10-13</sup>

El argumento de resultados rápidos y descubrimiento más preciso de efectos no deseados, ha sido empleado de manera utilitarista afirmando que se gana tiempo y se salvan vidas humanas. El justo medio podría estar en establecer nuevos diseños metodológicos que introduzcan salvaguardas para los participantes, al tiempo que permitan el buen trabajo científico, como podría ser tomar en cuenta la preferencia del participante para ingresar a alguno de los brazos del ensayo (diseño de Zelen, cohorte integral, diseño de Wenneberg).<sup>2</sup>

## Placebo en estudios de prevención de infección de HIV, en mujeres embarazadas

En 1994 se publicó por primera vez un estudio controlado con placebo donde se probó la eficacia de la zidovudina (AZT) para reducir la transmisión de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a los hijos de mujeres embarazadas, las cuales recibieron el medicamento por *siete o diecisiete* semanas. La reducción en la transmisión de la infección fue de 67 % comparada con placebo. No hubo asociación entre duración del tratamiento con AZT y frecuencia de transmisión de HIV. Según los autores que se oponen a seguir haciendo estudios con placebo, estos resultados sugerían que los tratamientos cortos con AZT eran tan eficaces como los tratamientos largos.<sup>14</sup>

De acuerdo con los datos mencionados, ya no se justificarían los ensayos perinatales de prevención de transmisión de VIH comparados con placebo, debiendo hacerse estudios comparando el nuevo tratamiento experimental con el tra-

tamiento corto de AZT. Sin embargo, esto no se hizo así, ya que en Tailandia se realizó un estudio con la administración de AZT oral sólo durante las horas del parto, pero comparado con placebo; el resultado fue 51 % menos infección con el tratamiento activo. En este estudio se dejó sin tratamiento a dos docenas de niños cuyas madres fueron aleatorizadas al grupo con placebo.

Quienes defienden los estudios con placebo afirman que los pacientes de los países pobres donde se han hecho los estudios no tienen acceso a fármaco preventivo alguno, y que se justifica el estudio porque se están buscando tratamientos más económicos que los que se dan en los países ricos. Se afirma, por ejemplo, que el costo de 800 dólares por cada régimen terapéutico, está más allá de las capacidades de los países pobres. Sin embargo debería aclararse que quienes financian estos estudios son las agencias del gobierno norteamericano, los *Centros para el Control de Enfermedades* (CDC) y los *Institutos Nacionales de Salud* (NIH).<sup>15,16</sup> Resulta entonces muy difícil justificar que una agencia gubernamental norteamericana financie en otros países estudios no aceptables para los estándares de la práctica dentro su propia nación.

El hecho de que se siguieran haciendo estudios con AZT donde el grupo control recibía placebo y no el tratamiento que resultó positivo en el estudio de Tailandia, es muy preocupante.<sup>16</sup> Al respecto es importante recordar que después de las críticas suscitadas por los estudios no éticos de prevención de transmisión de VIH en países pobres, se intentó modificar la *Declaración de Helsinki* en la parte siguiente:

En cualquier estudio médico, todos los pacientes, incluyendo los del grupo control, deberían de recibir el mejor método probado de diagnóstico o de tratamiento.

En lugar de este texto se proponía uno en el que se establecía no dar el mejor tratamiento existente sino el que estuviera disponible en el medio del paciente, de manera que si normalmente el paciente no tiene acceso al mejor tratamiento, no se le daría tampoco en el estudio.<sup>17</sup> Tal intento fue derrotado.<sup>18</sup>

En junio de 1999 Lurie hizo una crítica de la política no ética de los NIH que seguían apoyando estudios de prevención de transmisión

vertical materno-infantil de HIV, en los cuales se usaba placebo en vez de los tratamientos cortos de bajo costo que demostraron eficacia en los estudios con placebo de la primera generación (estudio de Tailandia con dosis única oral de AZT durante el parto).

Un argumento esgrimido a favor del uso de placebo es que el tamaño de la muestra es menor que cuando el control se establece con tratamiento estándar. Sin embargo, en los estudios mencionados de prevención de transmisión de HIV el tamaño de la muestra del estudio con placebo fue de 500 personas y de 620 para el estudio con tratamiento estándar, una diferencia relativamente menor.<sup>19</sup>

El argumento de que los resultados del estudio con placebo se obtienen más rápidamente y por tanto permiten usar ese conocimiento para salvar vidas a pesar de desproteger a los participantes en el brazo con placebo, adolece en varios puntos:

- No hay seguridad de que los resultados con un nuevo fármaco sean positivos, de manera que sin beneficio para ningún participante del estudio se expone a las personas del grupo placebo.
- Si el resultado es positivo, no garantiza que el medicamento esté disponible de inmediato para beneficiar a otros, como ha ocurrido en Sudáfrica.<sup>15</sup>
- Si se desprotege a las personas argumentando los rápidos resultados, entonces los protocolos de investigación no deberían ser rechazados aunque no protejan a los participantes, dado que casi todos ofrecen beneficios para la humanidad.
- Si se relajan las reglas éticas en aras de lograr resultados rápidos, las personas podrían perder confianza y dejar de participar en los estudios, lo cual dificultaría encontrar voluntarios.<sup>3</sup>

### *Argumento financiero*

También se ha replicado que en el ámbito real es imposible que en los países pobres se les ofrezca el tratamiento con AZT a las pacientes embarazadas debido a los altos costos. La respuesta sería que no se debe confundir el

contexto de la política de salud pública, con el contexto de la investigación.<sup>3</sup>

### *Argumento socioeconómico*

Se afirma que la profilaxis con AZT implica asumir conductas a largo plazo que no son las habituales en las participantes, tales como tomar medicamentos durante todo el embarazo, acudir a controles clínicos y de laboratorio frecuentes, hacer grandes traslados desde sus rancherías a las ciudades, aplicarse la costosa AZT, además, darle a los recién nacidos AZT por seis semanas. Si todo esto es cierto, cabría hacer dos preguntas:

1. ¿Por qué entonces hacer estos estudios en estas poblaciones pobres y no en los países ricos?

Florencia Luna describe de esta forma la situación de la investigación clínica en algunos países en desarrollo:<sup>3</sup>

La industria farmacéutica ofrece dinero a los médicos por cada paciente que entra a un protocolo de investigación, los estudios multicéntricos se efectúan en su gran mayoría en los hospitales públicos, a donde acuden los más pobres, analfabetas y desvalidos de nuestra población, personas que tienden a estar agradecidas por los servicios que reciben en esas instituciones y por tanto les resulta más difícil rechazar participar en algún estudio que se les proponga. Además, los Comités de Ética carecen de una educación adecuada en ética.

Existen casos tan negativos como el de los investigadores de la Universidad Cornell, que usando fondos de los NIH han seguido sin tratamiento alguno a docenas de haitianos infectados con HIV, además han rechazado el tratamiento ofrecido por el gobierno francés.<sup>20</sup>

2. ¿Por qué hay estudios que no pueden realizarse en los países ricos y sí en los países en desarrollo?

Los esfuerzos para diluir los códigos de ética médica de tal forma que se permita el uso permisivo de placebos, denegar tratamientos es-

tándar establecidos, tener investigadores con salarios bajos en los países subdesarrollados, además de la gran cantidad de pacientes pobres sin experiencia en la participación en ensayos clínicos, hacen prever que la globalización será aprovechada por las grandes firmas de medicamentos y las compañías que hacen investigación por contrato para explotar el mercado del mundo subdesarrollado.<sup>20</sup>

## El futuro de la investigación en los países en desarrollo

Las empresas y agencias del gobierno estadounidense son las principales patrocinadoras de ensayos clínicos en los países en desarrollo, de ahí la relevancia de conocer los criterios que la *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) plantea como práctica ética.

*World Medical Association* (WMA) liberó en octubre del año 2000 su reporte final sobre la *Declaración de Helsinki* donde se establece que:

La investigación médica sólo se justifica si hay una probabilidad razonable de que las poblaciones en las cuales se efectúa la investigación se beneficiarán de los resultados del estudio.<sup>21</sup>

A pesar de esto, la NBAC justifica el desarrollo del ensayo aun si nunca fuera a estar disponible el beneficio para la comunidad estudiada.

Respecto al uso de placebo en los ensayos clínicos, la *Declaración de Helsinki* establece en su párrafo 29:

Los beneficios, riesgos, cargas y efectividad del nuevo método deberían de ser puestos a prueba contra los mejores métodos actuales de diagnóstico, profilaxis, o tratamiento. Esto no excluye el uso de placebo, o ningún tratamiento, en estudios donde no exista método preventivo, diagnóstico o terapéutico probado.<sup>21</sup>

En un texto aclaratorio del párrafo 29, en la misma *Declaración de Helsinki* se menciona que:

Podría ser ético el uso de placebo aun cuando exista un tratamiento probado, si hubiera fuertes razo-

nes científicas y metodológicas que hicieran necesario determinar la eficacia o la seguridad de la intervención. Y cuando la intervención se realiza para investigar una enfermedad leve, y los participantes que reciben el placebo no se exponen a riesgos adicionales, daño irreversible, o serio.<sup>21</sup>

No obstante, la NBAC en su reporte no menciona ningún planteamiento similar al de la Declaración de Helsinki.<sup>22</sup> Respecto a qué intervenciones utilizar en el grupo control, el reporte de la NBAC propone un estándar inferior a la Declaración de Helsinki: *un tratamiento efectivo establecido*, evitando mencionar que se debe dar el mejor tratamiento establecido.<sup>22</sup> En esta tónica estarían estudios realizados en Brasil, donde se ofrece a los enfermos de VIH el tratamiento con dos drogas antivirales (el mejor tratamiento disponible), en lugar del tratamiento con tres antivirales que es el mejor tratamiento existente.

Esta visión ética de la NBAC podría llevar al establecimiento de dos estándares de tratamiento comparativo: uno para los países ricos y otro para los pobres. Por esto algunos autores califican de *imperialismo ético* a la doble moral de las agencias regulatorias de países desarrollados.<sup>23</sup>

La WMA por su parte, como ya se dijo antes, declara:

Los beneficios, riesgos, efectividad y cargas de un nuevo método, deberían ser examinados contra los mejores métodos de tratamiento, profilaxis o diagnóstico.

La NBAC, por el contrario, da una salida a los investigadores cuando su estudio no ofrece un tratamiento efectivo al grupo control, para que justifiquen las razones del diseño alternativo, de tal forma que se deja en manos del Comité Local de Ética la resolución del caso. Cabe aquí señalar que Garduño Espinosa, un experto en esta área, reconoce la inoperancia o inexistencia de los Comités de Ética en diversos hospitales.<sup>4</sup> Por otro lado, la recomendación 4.2 de la NBAC permite la investigación en países en desarrollo aun cuando los investigadores crean que la intervención en estudio no estará disponible para la población del país anfitrión. Con esta postura, la NBAC facilita

el terreno para que las compañías farmacéuticas estadounidenses hagan estudios no éticos en los países en desarrollo.

Como ejemplo de estos riesgos está el intento de una compañía farmacéutica que planeó hacer el estudio de una nueva droga para tratar el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en recién nacidos prematuros. Dicha entidad clínica tiene ocurrencia en 60 a 80 % de los nacidos menores de 28 semanas de gestación, y en 15 a 30 % de los nacidos de 32 a 36 semanas de gestación, con mortalidad aproximada de 50 %. A pesar del pronóstico grave y de la existencia desde 1990 de fármacos efectivos para tratar el síndrome, el fabricante propuso hacer un estudio multicéntrico controlado con placebo, en cuatro países de Latinoamérica: Bolivia, Ecuador, Perú y México. La propia FDA reconoce que la metodología propuesta para este estudio es no ética en Estados Unidos. La misma compañía propuso otro estudio del mismo fármaco para la misma entidad clínica, a realizarse en Europa, pero ahí comparando con el curosof, otra droga surfactante aprobada en 1999.<sup>24</sup>

Al respecto, las recientes revisiones del grupo Cochrane concluyeron que actualmente no se justifican los estudios de surfactantes *versus* placebo en el síndrome de insuficiencia respiratoria.<sup>24</sup>

¿Cuál es el papel de la FDA en este caso? Un documento de la FDA titulado *El uso de controles con placebo en enfermedades graves: ¿es el mundo en desarrollo la respuesta?*, fue la presentación a una serie de sesiones científicas de la División de Fármacos para la Alergia y Pulmones, para discutir el mencionado estudio del surfactante nuevo. En ese documento se reconoce que el estudio no es ético en Estados Unidos de América del Norte, y que el fabricante considera demasiado difícil planear un estudio para demostrar la superioridad de su nuevo fármaco *versus* una terapia efectiva ya aprobada.<sup>25</sup> Así que la solución para obtener el registro y poder vender el fármaco en Estados Unidos de América del Norte y Europa es hacer un estudio de no-inferioridad en Europa, comparando la droga nueva con una ya aprobada, y probarla contra placebo en otros países. Si los estudios planeados tienen éxito, se tendrá un buen perfil de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco para aplicarlo en los países desarrolla-

dos donde podría pagarse 1079 a 2440 dólares por tratamiento. El costo sería de 17 vidas de recién nacidos, que podrían ser salvadas con el tratamiento ya establecido como estándar en los países desarrollados.<sup>24</sup>

De acuerdo con Frenk, hay una tendencia de las ciencias biomédicas por seguir la lógica del mercado, dependiendo cada vez más de grandes sumas de capital y con una organización administrativa similar a la del mundo empresarial. Esto como parte de la tendencia globalizadora actual.<sup>23</sup> De manera que de continuar esta tendencia, el avance en el conocimiento biomédico podría hacerse a costa de cifras de muertes como las señaladas previamente. Costo que pagarían las personas más desvalidas, en especial de los países en desarrollo.

## Conclusiones

En un futuro previsible, en países no desarrollados cada vez se realizarán más estudios patrocinados por instituciones y empresas de países desarrollados dedicadas a la investigación clínica. Ello debido, entre otros factores, al paulatino incremento de investigadores clínicos y en formación en los países en desarrollo, la cada vez mayor presión de organizaciones no gubernamentales en los países ricos, la permisividad de la NBAC, y el creciente interés de gobiernos y empresas por contar con evidencias en la toma de decisiones para incorporar o no a la práctica médica aceptada, nuevos recursos terapéuticos, diagnósticos o de prevención.

En este contexto, el riesgo de abusos en la investigación clínica en población de los países en desarrollo es altamente probable. En palabras de Frenk:

... no puede considerarse éticamente correcto que se realicen estudios en países en desarrollo, cuando no son autorizados en los países industrializados.

Si bien el uso de placebo podría ser indispensable durante la fase 2 de los ensayos clínicos que se realizan en voluntarios con la condición o enfermedad por tratar,<sup>26</sup> el uso de placebo en la fase 3 depende de variables como el pronóstico de la enfermedad, los sufrimientos relacionados con la misma, la existencia de un

tratamiento estándar eficaz bien probado, el claro conocimiento de la variación del evento por medir y del perfil de efectos indeseables del fármaco. En la fase 4 el fármaco ya ha sido aprobado para su venta comercial. Sin embargo, las agencias regulatorias podrían requerir estudios en esta fase como una condición para la aprobación de comercialización. Como es sabido, los ensayos clínicos de las primeras tres fases no dan una certeza absoluta de la seguridad de los nuevos fármacos; de hecho, algunos son retirados del mercado debido a efectos graves que no habían sido descubiertos. Por lo tanto, es responsabilidad del clínico que prescribe fármacos nuevos informar los efectos adversos observados en sus pacientes. El clínico también asume la responsabilidad del uso del nuevo fármaco en entidades para las cuales no ha sido todavía probado.<sup>27</sup>

No podemos olvidar que mientras menos estricto sea el proceso científico en la investigación de fármacos, la posibilidad de efectos indeseables graves será mayor cuando la droga ya esté en el mercado. En este delicado equilibrio, los investigadores deberían privilegiar a los participantes del estudio antes que el interés científico o el de la sociedad.

## Agradecimientos


Al doctor Pedro de Alba Macías, profesor de bioética en el doctorado de farmacología de la Universidad de Guadalajara, por haber revisado el borrador inicial. Al doctor Abel Hernández Chávez, por su estímulo para dar forma a este trabajo. A Irma A. Reyes Bravo y a Tzinti Ramírez Reyes, por su esmerado trabajo de corrección ortográfica y estilo del manuscrito. Nuestro agradecimiento a todos ellos.

## Referencias

1. Engelhardt HT. Los fundamentos de la bioética. Primera edición. Barcelona, España: Paidós; 1995. p. 111-150.
2. Jadad A. Randomized controlled trials. First edition. London, UK: BMJ Books; 2000. p. 10-27.
3. Luna F. Ensayos de bioética, reflexiones desde el sur. México: Distribuciones Fontamara; 2001. p. 129, 137-151.

4. Garduño-Espinosa A, Heshiki-Nakandakari L. Ética de la investigación. En: Garduño-Espinosa A, editor. Temas de pediatría, bioética. Primera edición. México: Asociación Mexicana de Pediatría/McGraw-Hill-Interamericana; 2001. p. 143-148.
5. Streiner DL, Norman GR. Ethics. En: PDQ Epidemiology. Second edition. St. Louis, USA: Mosby; 1996. p. 135-147.
6. Collier J. Confusion over use of placebos in clinical trials (editorial). *BMJ* 1995;31:821-822.
7. Rothman KJ. Placebomania (editorial). *BMJ* 1996; 313:3-4.
8. Tramer MR, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ. When placebo controlled trials are essential and equivalence trials are inadequate. *BMJ* 1998; 317:875-880.
9. Hennekens CH, Buring JE. Intervention studies. En: Mayrent SL, editor. *Epidemiology in medicine*. First edition. Boston, USA: Little and Brown; 1987. p. 178-212.
10. Vernon MS. The placebo effect: Can we use it better? *BMJ* 1994;309:69-70.
11. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2(2):654-657.
12. Nies AS, Spielberg SP. Principles of therapeutics. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. New York, USA: McGraw-Hill; 1996. p. 53.
13. Lüllman H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. *Color atlas of pharmacology*. Second edition. Stuttgart, Germany: Thieme; 2000. p. 76-77.
14. Wohl D, Carlinnia B. Ethics and science in VIH research: Is the gap becoming a gulf? Twelfth World AIDS Conference, July 2, 1998. Tomada el 26/01/2002 de [http://www.medscape.com/medscape/cno/1998/AIDS\\_HCG/Story.cfm?story\\_id=86](http://www.medscape.com/medscape/cno/1998/AIDS_HCG/Story.cfm?story_id=86)
15. Lurie P, Wolfe S. Letter in the Medical Journal of Australia on speed of conducting trial of perinatal VIH transmission prevention (Health Research Group publication # 1492). Tomado el 26/01/2002 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6691](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6691)
16. Sin autor. Health group attacks second generation of unethical Perinatal Trials in Africa. Researchers to deny HIV-positive pregnant women effective, less expensive drug regimens. Fechado el 01/07/1998. Tomada el 26/01/2002 de [http://www.citizen.org/pressroom/print\\_release.cmf?ID=320](http://www.citizen.org/pressroom/print_release.cmf?ID=320).
17. Lurie P, Wolfe S. Response to an article in The Lancet regarding maternal-infant transmission of HIV/AIDS prevention trials. (HRG Publication 1483). Publicado en *Lancet* Mayo 29, 1999. Tomado el 04/11/2001 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6682](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6682).



18. Lurie P. Letter to the editor in the New York Times concerning ethics in international research on VIH progression. Publicada 06/06/1999. (HRG publication # 1486). Tomado el 4/11/2001 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6685](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6685).
19. Lurie P, Wolfe SM. Letter to the World Medical Association expressing alarm at the Current Draft Revised of the Declaration of Helsinki. (HRG Publication # 1477). Tomado el 26/01/2002 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6675](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6675).
20. Lurie P. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki: Paving the way for globalization in research. (HRG Publication # 1496) Tomado el 26/01/2002 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6695](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6695).
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Geneva, amended by the 52nd WMA General Assembly, Edimburgh, Scotland, October 2000. Tomada el 02/02/2002 de [http://www.wma.net/e/policy/17-c\\_e.html](http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html)
22. Lurie P. Wolfe SM. Letter to the National Bioethics Advisory Commission regarding their report on the challenges of conducting research in developing countries (HRG Publication # 1545). Tomada el 26/01/2002 de [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cmf?ID=6746](http://www.citizen.org/publications/print_release.cmf?ID=6746).
23. Frenk S. Cuestiones éticas que atañen a la investigación en biomedicina. En: Garduño-Espinosa A, editor. Temas de pediatría, bioética. Primera edición. México: Asociación Mexicana de Pediatría/McGraw-Hill-Interamericana; 2001. p. 123-148.
24. Lurie P, Wolfe SM, Klaus M. Request to the Department of Health and Human Services to halt plans for unethical placebo-controlled study of drug for respiratory distress syndrome in Latin America unless it is redesigned to treat all patients. (HRG publication # 1558). Tomado el 26/01/2002 de [http://www.cpublications/print\\_release.cmf?ID=6761](http://www.cpublications/print_release.cmf?ID=6761).
25. Meyer R, Mann M, Birenbaum D, Grady C. Internal FDA documents. Use of placebo-controls in life threatening diseases: Is the developing world the answer? Scientific Rounds: Fechado January 24, 2001. Presented por Division of Pulmonary and Allergy Drug Products. Tomado el 24/01/2002 de [http://www.citizen.org/documents/1558\\_attachment.pdf](http://www.citizen.org/documents/1558_attachment.pdf)
26. Lipsky MS, Sharp LK. The drug approval process. J Am Board Fam Pract 2001;14(5):362-367.
27. Stein GE. Regulated drug development and usage. En: Brown M, editors. Brody TM, Larner J, Minneman K. Human pharmacology. Third edition. St. Louis, Missouri, USA: Mosby; 1998. p. 903-908. 

**Ismael Ramírez Villaseñor et al. Bioética del uso de placebo en ensayos clínicos**

