

I *n*vestigación C *l*ínica y B *io*ética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

El efecto placebo en investigación clínica

... y también en este número:
¿Cuánto cuesta un ensayo clínico?

Pocos dudan de que la terapéutica constituye una interacción entre la persona enferma y los que ejercen de sanadores. Esta interacción es el resultado de una transacción compleja en la que, en nuestro medio, el medicamento ocupa una posición fundamental. La “farmacologización” de nuestra vida cotidiana ha llegado hasta tal punto que para muchos es inconcebible que no exista siempre un medicamento para tratar una afección. Para algunos, el médico que no prescribe un medicamento es un mal médico. No en vano la eficacia del remedio es algo más que el valor intrínseco de la sustancia: es también el resultado de lo que se conoce como efecto placebo.¹ El efecto placebo no es un componente uniforme ni regular, pero siempre se manifiesta en cualquier acto terapéutico. Aunque su contribución a la eficacia de un remedio determinado pueda ser irrelevante, casi siempre constituye un componente del resultado terapéutico final.

Componentes del efecto placebo

En determinadas circunstancias patológicas es más probable que se manifieste un efecto placebo. Un caso típico es el del tratamiento del dolor agudo, aunque el efecto placebo también ha sido observado en situaciones tan dispares como la angina de pecho, la artritis reumatoide, la fiebre del heno, la úlcera péptica, la hipertensión, el mareo del viajero, etc. En este sentido, el efecto placebo ofrece un sólido argumento metodológico para refutar una buena parte de la investigación clínica, la que no incluye un grupo control. También existen personas más predispuestas al efecto placebo, de la misma forma que existen ambientes más propicios para su generación. Incluso se han determinado variables sociodemográficas predictoras de una mayor respuesta al placebo en tratamientos específicos.²

Se ha descrito asimismo que algunas personas tendrían mayor tendencia a reaccionar ante un placebo e incluso

se han perfilado las características de la personalidad de los sujetos reaccionadores. Esta es una cuestión compleja, ya que los enfermos no parecen responder de manera uniforme según estén participando en un ensayo clínico o reciban un tratamiento estándar. Es más: parece que existen diferencias en la forma de reaccionar ante el placebo entre sujetos sanos y enfermos que participan voluntariamente en ensayos clínicos. Desde un punto de vista metodológico, estas diferencias repercuten directamente en la representatividad de los resultados obtenidos en ensayos con un número reducido de participantes. Así por ejemplo, los estudiantes que participan como voluntarios en ensayos de fase I constituyen un subconjunto con un perfil de personalidad distinto al de la población de la que proceden. En general son personas más extrovertidas y más atraídas por nuevas sensaciones, por lo que tras la toma de determinados psicofármacos pueden manifestar efectos que resultan difícilmente generalizables.³

Sin embargo, el entorno o el ambiente, la condición física y la personalidad no son –ni mucho menos– los únicos factores determinantes del efecto placebo. Debe resaltarse igualmente la importancia del aspecto, sabor y características de la sustancia administrada (tema que aquí no se desarrolla por razones de espacio), así como la relevancia de las instrucciones recibidas por parte del médico prescriptor, del investigador o del que administra la medicación.

El efecto placebo como anticipación de los síntomas

El denominado “efecto placebo sin placebo” se da cuando la respuesta aparece independientemente de la experiencia previa con el fármaco, droga u otra intervención. Generalmente, esta anticipación de síntomas o efectos es provocada tanto por el deseo o las expectativas del receptor como por las instrucciones recibidas antes del ensayo. Estas influencias se han puesto de mani-

fiesto en varias circunstancias, y estos casos no carecen de interés metodológico. Así por ejemplo, los enfermos que aceptan participar en un ensayo ciego, controlado con placebo y asignación aleatoria de los tratamientos, pueden desarrollar un juego adivinatorio por el que la mayoría de receptores pensaría que el azar los habría asignado al tratamiento activo. Las consecuencias de la forma y el énfasis con que se dan las instrucciones previas al ensayo demuestran tanto la capacidad de sugestión de los participantes como las expectativas que eventualmente pueden crear los investigadores. En este sentido, por ejemplo, se ha demostrado que las instrucciones previas son determinantes en la disminución del consumo de broncodilatadores en enfermos asmáticos o en el de analgésicos tras una intervención quirúrgica.⁴ Por ello, un buen investigador clínico debe organizar todo lo relativo a la forma, amplitud y homogeneidad con que se realizan los contactos y relaciones con los sujetos del ensayo de la manera más estructurada posible. Pero si los sujetos ya han tenido una experiencia previa con los efectos de la sustancia o intervención probadas, entonces la capacidad de manipulación puede ser notable y, en cualquier caso, la aparición de una respuesta placebo está prácticamente garantizada.

El efecto placebo como respuesta condicionada

A veces la aparición de un efecto placebo depende del desarrollo previo de un condicionamiento farmacológico de tipo operante. En este supuesto, el aprendizaje por parte del sujeto receptor establecería una asociación entre los efectos de la sustancia y el medio ambiente en el que tales efectos se manifiestan. La aparición o ausencia de la respuesta placebo podría pues depender únicamente de un factor ambiental específico.⁵ Esta respuesta condicionada explicaría la persistencia de efectos farmacoterapéuticos en enfermos que reciben placebo tras un tratamiento activo. Ello puede inducir a errores de interpretación en ensayos cruzados, ya que la aparición de una respuesta placebo tras haber recibido el fármaco activo reflejaría la adquisición de una respuesta condicionada y no la existencia de efectos residuales del tratamiento previo.⁶ La adición de un tercer grupo de estudio concebido para valorar los efectos residuales podría ayudar a evitar sesgos por este motivo. Aún más, en mediciones a largo plazo pueden aparecer otras confusiones debido a la extinción del reflejo condicionado.

De este modo, las expectativas no pueden ser minimizadas desde un punto de vista metodológico.⁷ Así, los estudiosos del alcoholismo han demostrado la relevancia de la experiencia previa en el fenómeno definido como “pérdida de control de la ingesta” y también en psicofarmacología se ha utilizado como demostración de la capacidad del investigador para manipular los efectos de

varias sustancias. Así por ejemplo, tras la administración de un placebo adecuado se pueden inducir los efectos de sustancias como el alcohol, la marihuana y la cafeína y dichos efectos pueden ser más intensos si se inducen en un laboratorio decorado a modo de bar. Paralelamente, para controlar las expectativas y las instrucciones de los investigadores es necesario el carácter doble ciego del ensayo. Para evitar el efecto de las expectativas de los participantes se puede recurrir al diseño balanceado con placebo, que consiste en comunicar falsa o verazmente si se administrará la sustancia activa o el placebo en el momento inmediatamente anterior al inicio del ensayo.⁸ Se podría recurrir a la administración de una sustancia sin el consentimiento del sujeto o se podría limitar la observación a lo que acontece al no aplicar ningún tipo de tratamiento o intervención, pero ambos supuestos son éticamente inaceptables, porque, entre otros motivos, no concurre el consentimiento.

Conclusión

Para interpretar de manera adecuada los resultados de un ensayo clínico, se debe tener en cuenta el efecto placebo en los mismos términos que se consideran los efectos farmacológicos específicos y los fenómenos inherentes a la patología objeto de estudio, así como su eventual curso ondulante o su mejora espontánea o remisión, para citar sólo algunos ejemplos clásicos. En definitiva, el efecto placebo ni es un “artefacto” del acto terapéutico ni nada oculto e inalcanzable por la mente humana. Al contrario, es un proceso complejo que se puede abordar perfectamente desde un punto de vista experimental y que, en consecuencia, quizá se beneficiaría de otra denominación más afortunada.⁹

Referencias

1. Anónimo. La adecuación del grupo control. *Investigación Clínica y Bioética* 1992;4:17-20 (véase definición en pág 18).
2. Rabkin JG, Mc Grath PJ, Quitkin FM, Tricamo E, Stewart JW, Klein DF. Effects of pill-giving on maintenance of placebo response in patients with chronic mild depression. *Am J Psychiatry* 1990;147:1622-6.
3. Camí J, Llorente M, Farré M, Badenas JM, Ugena B. Personality of healthy volunteers participating in phase I clinical trials. *Person indiv Diff* 1989;10:1199-200.
4. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, Lasagna L. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet* 1983;1:43-4.
5. Burunat E, Castellano MA, Rodríguez M. El efecto placebo: entre la mente y el cerebro. *Med Clí (Barc)* 1989;92:232-5.
6. Suchman AL, Ader R. Classic conditioning and placebo effects in crossover studies. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:372-7.
7. Camí J. Drug abuse research and treatment: methodological consequences of expectancy. En: Cohén-Yañez J, Amezcua JL, Villarreal J, Salazar L (eds) *Drug dependence: from the molecular to the social level*. Amsterdam: Elsevier, 1992;179-93.
8. Marlatt G, Roshenow DJ. Cognitive processes in alcohol use: expectancy and balanced placebo design. En: Mello NK (ed) *Advances in substance abuse: behavioral and biological research*, vol 1. Greenwich, Conn: JAI Press Inc, 1980:159-99.
9. Pérez Alvarez M. El efecto placebo. *Med Clí (Barc)* 1987;89:153-6.

¿Cuanto cuesta un ensayo clínico?

Se coincide en considerar al ensayo clínico controlado con distribución aleatoria como el mejor método para evaluar las características de las distintas alternativas diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Sin embargo, diversos autores han sugerido que el ensayo clínico puede ser excesivamente complejo, controvertido o costoso para responder a todas y cada una de las preguntas que surgen en el campo de la medicina preventiva, del diagnóstico y la terapéutica.¹ Por lo tanto, no debería considerarse una herejía admitir que no siempre va a ser posible llevar a cabo un ensayo con distribución aleatoria, que el hecho de realizarlo no implica necesariamente que se vaya a obtener una respuesta clara y contundente, y que deberían desarrollarse métodos científicos alternativos para intentar obtener respuestas satisfactorias en situaciones en las que la realización de un ensayo clínico resulta impracticable o inadecuada.

Inversiones en investigación farmacéutica

De los 196 nuevos fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* entre 1981 y 1990, un 92% procedían de la industria farmacéutica.² En el mismo período, el gasto anual en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos por parte de la industria farmacéutica en su conjunto, en los 11 países más industrializados, pasó de 5.400 millones de dólares a 20.000 millones de dólares, sin incluir las inversiones de capital.³ Aproximadamente el 30% de esta cantidad correspondía a la última fase en el desarrollo de nuevos fármacos, es decir, a los ensayos clínicos. El coste de cada ensayo clínico es variable y depende de numerosos factores, entre los que se incluyen el tamaño de la muestra, la dificultad en reclutar pacientes y el diseño y la duración del estudio. Aunque prácticamente no hay información publicada al respecto, el presupuesto de un ensayo clínico promovido por la industria farmacéutica se distribuye aproximadamente según lo señalado en la tabla 1.⁴

Dimasi y cols.⁵ han evaluado recientemente el coste total de cada nuevo medicamento aprobado por la FDA, y han observado que, una vez considerado el factor tiempo y con una tasa de descuento del 9%, un nuevo fármaco comercializado en EEUU tiene un coste promedio de

Tabla 1. Desglose porcentual de un ensayo clínico

Honorarios profesionales y gastos administrativos	35 - 40%
Análisis, pruebas diagnósticas y exploraciones complementarias	35 - 40%
Otros gastos	20 - 25%

231 millones de dólares, de los que 75 millones corresponden al desarrollo clínico. Si se considera que el número de pacientes tratados con un nuevo fármaco en el curso del programa de ensayos clínicos previo a su comercialización oscila entre 2.500 y 5.000, se desprende que el coste global por paciente es de alrededor de 2.000 a 3.000 dólares. Esta cifra engloba tanto los gastos generados por el equipo investigador y el centro donde se realiza la investigación, como los gastos internos de la propia empresa farmacéutica: preparación del protocolo, supervisión, muestras de medicación, análisis estadístico, garantía de cumplimiento de la Buena Práctica Clínica, documentación, elaboración de informes, etc.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que estas cifras son promedios y que pueden existir variaciones muy amplias. El coste de un ensayo clínico con un nuevo antimicrobico tópico es completamente distinto del gasto generado en la evaluación clínica de un nuevo antidepresivo o de un fármaco con un efecto potencial sobre la demencia degenerativa primaria.

Los costes de un ensayo clínico en contextos distintos al desarrollo de un nuevo fármaco son igualmente elevados. En la tabla 2 se exponen, a título de ejemplo, los costes de algunos ensayos clínicos bien conocidos.⁶

Tabla 2. Coste de diferentes ensayos clínicos (millones de dólares EEUU).

Ensayo	Coste
<i>University Group Diabetes Program</i>	10
<i>Coronary Drug Project</i>	40
<i>Hypertension Detection and Follow-up Program</i>	70
<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>	116

Hay que tener en cuenta que el más reciente de estos estudios se publicó hace más de diez años⁷ y que los costes actuales serían notablemente superiores.

El coste de oportunidad

Sin embargo, hay otro tipo de costes cuya relevancia para los pacientes y la sociedad en general es incluso mayor que las cifras económicas fríamente consideradas. Se trata del *coste de oportunidad*, entendido como las investigaciones que no podrán realizarse por el hecho de que se esté llevando a cabo un estudio clínico en concreto y no otro, ya que los recursos humanos y económicos disponibles en investigación clínica son limitados, tanto en el sector público como en el privado.

Este coste de oportunidad es especialmente trascendente cuando el factor limitante son los recursos humanos, como ocurre en indicaciones clínicas poco frecuentes, o en estudios clínicos cuya complejidad requiere la participación de centros altamente especializados. Un ejemplo paradigmático de esta situación tipo podría ser la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma. La investigación de una alternativa al enfoque terapéutico actual en la prevención del deterioro neurológico secundario a vasoespasmio tras una hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma requeriría un programa de investigación clínica tal, que debería incluir a la mayoría de centros neuroquirúrgicos especializados en Europa y Norteamérica durante un período de tiempo relativamente prolongado, a menos que la nueva alternativa fuera muy superior al tratamiento disponible. El coste de oportunidad sería la imposibilidad de evaluar otras alternativas durante varios años. Ello no tendría que ser un inconveniente si la alternativa considerada fuese realmente *la mejor de las posibles*, pero es obvio que esto no se puede garantizar *a priori*.

Para añadir un grado más de complejidad, también debería tenerse en cuenta el coste de *no realizar* un ensayo clínico. Uno de los ejemplos más recientes de lo errónea que puede ser una concepción aparentemente lógica pero no basada en datos procedentes de ensayos clínicos con distribución aleatoria lo proporciona el *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*,⁸ en el que se demostró que dos fármacos muy eficaces para reducir la frecuencia extrasístoles ventriculares tras un infarto de miocardio (encainida y flecainida) no sólo no reducían la mortalidad asociada a una elevada frecuencia de extrasístoles, sino que la aumentaban. Lo curioso del caso es que los investigadores del CAST habían sido anteriormente criticados con dureza por realizar un estudio en el que la mitad de los pacientes

se veía privada de medicamentos cuyas ventajas eran “tan evidentes”.⁸

Por lo tanto, dado que los recursos disponibles para investigación son limitados, su asignación es necesariamente controvertida. Las decisiones sobre qué fármacos se desarrollarán mediante un costoso programa de ensayos clínicos, o qué cuestiones en medicina preventiva o terapéutica se abordarán en estudios clínicos de gran envergadura comportan –aunque sea tácitamente– la cancelación automática de otras posibles alternativas. La optimización del uso de los recursos bajo una perspectiva socialmente amplia debería ser un propósito compartido por todos.

Referencias

1. Feinstein AR. Current problems and future challenges in randomized clinical trials *Circulation* 1984;70:767-74.
2. Kaitin IK, Bryant NR, Lasagna L. The role of research-based pharmaceutical industry in medical progress in the United States. *J Clin Pharmacol* 1993;33:412-7.
3. Halliday RG, Drasdo AL, Lumley CE, Walker SR. A decade of global pharmaceutical R&D expenditure (1981-1990). *Pharm Med* 1992;6:281-96.
4. Kitler ME. Optimizing the economic efficiency of drugs studies. *Pharmaco Economics* 1992;2:371-87.
5. Dimasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J Health Econ* 1991;10:107-42.
6. Research Analysis and Evaluation Branch, Division of Research Branch. *NIH inventory of clinical trials, fiscal year 1975*. Bethesda: National Institutes of Health, 1975.
7. MRFIT Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1982;248:1465-77.
8. Temple RJ. Access, science and regulation. *Drug Info J* 1991;25:1-11.

Juan Bigorra. Departamento de Investigación y Desarrollo. Q.F. Bayer.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1994

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.