

De Helsinki a San Pablo: el debate continúa. SMU en Simposio de Expertos en Investigación Clínica San Pablo.

## ¿Placebo vs. Paciente?

*En febrero de este año se llevó a cabo en San Pablo, Brasil, el Simposio Internacional de Expertos en investigación clínica con Placebo, en el marco de las actividades del grupo de trabajo dedicado al estudio de esa temática de la AMM (Asociación Médica Mundial), presidido por el Dr. Ramin Parsa-Parsai. El Sindicato Médico del Uruguay participó de la reunión a través de una delegación integrada por el Dr. Alarico Rodríguez, miembro del Consejo de la Asociación Médica Mundial y Presidente de la Comisión de Asuntos Internacionales del SMU, el Dr. Ignacio Amorín, integrante de la Mesa Ejecutiva del SMU y Tesorero de la institución, y la Dra. Delia Sánchez, conferencista del grupo de trabajo, especialista en Salud Pública y Bioética, docente de la materia en la Facultad de Medicina, quien se ha desempeñado además como consultora de la OPS y del MSP.*

### UN POCO DE HISTORIA

El debate en la comunidad científica sobre la investigación clínica con placebo no es nuevo, por lo que tampoco ha sido ajena la Asociación Médica Mundial (y el SMU que integra su Consejo Central) a los avatares de dicho debate a lo largo de los años. La Declaración de Helsinki de 1964, aprobada por la XXVIII Asamblea Médica Mundial, constituye el marco ético para los médicos de todo el mundo en relación a estas temáticas, y fue el primer esfuerzo global por establecer estándares de protección a los pacientes sujetos de investigación clínica. Las Guías de Buenas Prácticas de Investigación Clínica adoptadas por la Reunión Internacional de Armonización en 1996 para unificar los criterios de calidad y ética de la investigación exige a los médicos participantes en investigación clínica farmacológica que firmen un compromiso de adhesión a la Declaración de Helsinki. La Declaración ha sufrido por ello sucesivas modificaciones y notas aclaratorias de estos aspectos, fundamentalmente a partir de la década del 90, en que se renovó el debate. El párrafo clave objeto de debate y modificaciones ha sido el Número 29 de la vieja declaración, que afirmaba: “Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con

los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos terapéuticos o diagnósticos probados”. Varios científicos comenzaron a denunciar a principios de los 90 que investigadores usaban nuevos fármacos vs. placebo en patologías para las cuales ya existía tratamiento conocido y probado, como Artritis Reumatoidea, Hipertensión, Depresión o vómitos en pacientes oncológicos. Mas tarde en 1997, Lurie y Wolfe en base a documentos de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) denunciaron en la revista New England Journal of Medicine que se estaban realizando estudios en los que se investigaban métodos para evitar la transmisión materno-fetal del VIH, empleándose como grupos controles mujeres de Costa de Marfil, Tanzania y Uganda embarazadas infectadas con VIH a las que se les administró un placebo, cuando desde 1994 se conocía la eficacia del AZT para evitar la transmisión. Claramente esto contradecía la interpretación textual de Helsinki en cuanto a “los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos” usados. Los defensores de la investigación alegaron que los mejores métodos no estaban disponibles en el lugar en que se realizaba la investigación, y que esos

pacientes iban a sufrir de todas maneras el curso de la enfermedad ya que no existía acceso a la medicación, a la cual “igualmente no accederían de no realizarse la investigación”. La polémica determinó la necesidad de actualizar la Declaración. En noviembre de 1997 la delegación de la American Medical Association (EE.UU.) introdujo en la Asamblea General de la AMM de Hamburgo una propuesta para revisar la Declaración. Se proponía reemplazar la frase “deberá aplicarse a todos los pacientes –incluidos los del grupo o grupos de control si los hubiera– el método diagnóstico o terapéutico de mayor eficacia comprobada”, por la siguiente: “se debe asegurar que a el/la paciente no le será negado el acceso a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos que de otra manera pudieren estar disponibles para él/ella”. La frase “Esto no excluye el uso del placebo en estudios donde no existe método de diagnóstico o terapéutico” sería reemplazada por “Esto no excluye el uso del placebo o grupos control sin tratamiento si esto estuviere justificado en un protocolo de investigación ético y científico”. También se proponía agregar la siguiente afirmación “Cuando el resultado a medir no sea muerte o discapacidad, controles con placebo o sin tratamiento pueden ser justificados en base a su eficiencia”.

En la Asamblea general de la AMM en Washington, en 2002 se aceptó una “Nota de clarificación del párrafo 29 de la Declaración de Helsinki” que rezaba: “La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo, y en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebos son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones: Cuando por razones metodológicas, científicas o apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéuticos; Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo”. Para muchos investigadores y bioeticistas la nota resultaba poco clara en cuanto a la definición de “razones apremiantes” y daba lugar a lo que se dio en llamar el desarrollo de un concepto de “doble estándar” de tratamiento, uno para países ricos y otro para países en desarrollo. Se afirma además la existencia de una fuerte presión de la industria farmacéutica. Finalmente en la Asamblea Médica Mundial de Seúl en 2008 se modificó la Declaración de Helsinki quedando como texto final sustitutivo del “párrafo

29”: “los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de una nueva intervención deben ser comparados contra aquellos de la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias: El uso de placebo, o no tratamiento, es aceptable en los estudios en donde no exista una intervención probada o cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes el uso de placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y que los pacientes que reciben placebo o no tratamiento no van a estar sometido a algún riesgo de daño serio e irreversible. Se debe tomar extremo cuidado para evitar abuso de esta opción”. La Asociación Médica Mundial creó un grupo de trabajo permanente presidido por el Dr. Ramin Parsa-Parsai para la elaboración de documentos, guías prácticas y la discusión de las diferentes aristas de esta complejo debate, que en la reunión de San Pablo realizaría una puesta en común desde las diferentes perspectivas.

#### SAN PABLO: “UN HITO EN LA HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA”

El Simposio de San Pablo se realizó en la sede de la Asociación Paulista de Medicina. El presidente de la Asociación Médica Brasileña (AMB) y miembro del Consejo de la Asociación Médica Mundial Dr. José Luiz Gomes



si piensa en enviar...  
...piensa en nosotros

**ENVIAR**  
SERVICIOS POSTALES  
480 73 53

Colorado 2425  
directorio@enviar.com.uy  
www.enviar.com.uy

do Amaral inauguró el evento con sus palabras: “Estamos profundamente honrados en ser sede de este evento que marcará un hito en la historia de la investigación”. Citando a Iank Coble afirmó: “la Medicina es cuidado amalgamado con ética”.

En el evento se reunieron por primera vez las entidades más importantes de todo el mundo relacionadas a la regulación de medicamentos e investigación clínica, reuniendo expertos que durante tres días debatieron mediante talleres posteriores a conferencias magistrales los aspectos más controversiales de la investigación con placebo. Se trata de la primera vez donde ponen en común sus puntos de vista la FDA (Food and Drug Administration), CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), Council of Europe, WHO (World Health Organization), Federal Institute for Drugs and Medical Devices, EMEA (European Medicines Agency), European Commission, NIH (National Institute of Health-EE.UU.) y Good Clinical Practice Alliance. A nivel académico el evento reunió a expertos de las Universidades de Harvard, Mc Gill, Tubinga y Tel Aviv, y autoridades de los Colegios y Asociaciones Médicas de Alemania, EE.UU., Canadá, Japón, Sudáfrica, Camerún, Inglaterra, Brasil y Uruguay. Durante el evento se presentaron los últimos avances en relación a las bases neurobiológicas del efecto placebo, que “puede llegar a explicar hasta el 70 % de la efecto terapéutico de un fármaco”, según afirmó Paul Enck, de la Universidad de Tubinga, Alemania. Se estima que un 30-40 % de los antidepresivos poseen efecto placebo. Se mostraron trabajos de diversos autores entre otros Petrovic quien en el 2002 demostró la activación de zonas cerebrales por efecto placebo mediante resonancia nuclear magnética funcional.

La predisposición es variable en cada paciente, y tiene que ver con las expectativas del paciente, su experiencia con anteriores tratamientos, la vía de administración y factores de personalidad. Se volcaron datos además sobre prácticas clínicas con placebo, estimándose en el 2008 en EE.UU. el 55% de los médicos utilizaron algún procedimiento terapéutico con fines placebo en su práctica clínica rutinaria.

Por su parte Karin Michels de Harvard planteó las dificultades operativas y metodológicas para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos analgésicos y antidepresivos si solamente se los compara con otra droga impidiéndose la comparación con placebo. A su juicio la investigación con placebo no se justifica en caso que existan tratamientos curativos o enfermedades como el Cáncer, el SIDA y las enfermedades infecciosas. Se justificaría en determinadas psicoterapias, Hipertensión arterial leve, Depresión leve e incluso el Asma leve. Se explicó además que drogas valiosas como el captopril nunca se hubieran desarrollado en un esquema restrictivo de investigación con placebo.

Por su parte Bioeticistas de la OMS y otros investigadores clínicos advirtieron sobre los riesgos de graves problemas éticos en investigación con placebo, así como la posibilidad de “explotación” y exposición a serios riesgos a poblaciones vulnerables. La Dra. Delia Sánchez de Uruguay, en una muy documentada exposición, advirtió sobre el posible desarrollo de un doble estándar de tratamiento, o un verdadero “sub-estándar” terapéutico para los países en desarrollo.

## UN DEBATE PERMANENTE

La reunión culminó con un borrador de tres documentos sobre aspectos metodológicos, riesgos y eventuales perjuicios en el uso de placebos, y consideraciones especiales para el consentimiento informado, que el grupo publicará próximamente a través de la AMM, reuniendo los diferentes puntos de vista y recomendaciones, y cuyo resumen incluiremos en próximos números de “Noticias”. El consenso general de la reunión fue el de establecer normas regulatorias estrictas dentro del marco de las modificaciones de Helsinki del 2008. Pero en muchos aspectos las posiciones permanecen encontradas.

Los defensores de la investigación con uso de placebos, afirman que los eventuales efectos perjudiciales del no tratamiento son sintomáticos y se pueden revertir, y los estudios con placebo son más baratos y rápidos que los que usan para comparación con droga activa. Asimismo, desde el punto de vista metodológico, “comparar dos drogas puede mostrar que una de ellas es mejor que la otra, pero sin comparación con placebo podría significar simplemente que ninguna de las dos es efectiva”. Involucra el respeto a la autonomía del paciente (uno de los fundamentos de la bioética) que consiente en participar del estudio y asumir ciertos riesgos en pos de lograr avances en el tratamiento de la enfermedad que él mismo está padeciendo”.

La comparación con placebo permite además una evaluación más exacta de los efectos adversos. Sin embargo las connotaciones éticas que conlleva en determinadas situaciones clínicas el uso de placebo hacen que este tema merezca una profunda reflexión de los colectivos médicos y las colectividades científicas de cada país, donde cada vez los Comités de Ética en Investigación deben cobrar mayor relevancia.

La obligatoriedad de brindar el tratamiento gratuito a los sujetos de estudio, el peso económico de la industria farmacéutica y su relación con el profesional médico, la declaraciones de conflicto de interés en las publicaciones y eventuales plagios y amañado de resultados fueron otros temas mencionados en el encuentro que llenan el debate hoy del pensamiento médico en el mundo, y que motivarán seguramente futuras reflexiones.

**PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL ELOGIÓ LAS POLÍTICAS ANTITABAQUISMO DE URUGUAY.**

El Dr. Dana Hanson, Presidente del Consejo de la Asociación Médica Mundial elogió las políticas antitabaco de Uruguay: “felicito fuertemente, me alegra mucho saber no solo de la importancia de las medidas propuestas, sino de la aceptación de las restricciones por parte de la población. Eso es lo más rescatable”. El destacado dermatólogo, ex -Presidente de la CMA (Canadian Medical Association) afirmó que “la estrategia de las tabacaleras es expandirse en los países en desarrollo y en Asia; en India y China ha crecido un 40% el consumo de tabaco, por lo que considero esenciales estas medidas”. La próxima reunión de la Asamblea Médica Mundial a desarrollarse en Montevideo en el 2011, tendrá como tema central de la sesión científica las Políticas Antitabaco en el mundo.



El Dr. Ignacio Amorín junto al presidente del Consejo de la AMM, Dr. Dana Hanson

**NUEVO**



**POTENCIA PARA ALCANZAR LA META...**

EXFORGE®

amlodipina/valsartán

LA SINERGIA DE EFICACIA Y PROTECCIÓN



**Gramón Bagó**

Gramón Bagó de Uruguay S.A.  
Av. J. Suárez 3359, Montevideo  
www.gramonbago.com.uy  
☎ 0800 1856



Este producto y su marca son propiedad de Novartis y es comercializado en exclusividad por Gramón Bagó de Uruguay S.A.