

COMUNICACION ESPECIAL

Cuestiones Éticas Relacionadas con la Investigación en la Medicina Alternativa y Complementaria

Traducido por AGA

Original en www.geocities.ws/MNT/Etica-MNT/Miller2004.pdf

El uso de la medicina complementaria y alternativa (MAC) ha crecido espectacularmente en los últimos años, al igual que la investigación sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos de la MAC. Sin embargo, se ha prestado una atención mínima a las cuestiones éticas relacionadas con la investigación sobre la MAC. Argumentamos que la salud pública y la seguridad exigen una investigación rigurosa que evalúe las terapias de la MAC, la investigación sobre la MAC debe cumplir con los mismos requisitos éticos para toda investigación clínica, y los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo deben usarse para evaluar la eficacia de los tratamientos de la MAC siempre que sea posible y éticamente justificable. Además, exploramos la legitimidad de proporcionar MACs y terapias convencionales que se han demostrado eficaces sólo en virtud del efecto placebo.

JAMA. 2004; 291: 599-604. www.jama.com

Franklin G. Miller, PhD

Ezekiel J. Emanuel, MD

Donald L. Rosenstein, MD

Stephen E. Straus, MD

La medicina y alternativa y complementaria (MAC) abarca una amplia gama de modalidades de tratamiento populares que están fuera de la práctica convencional y generalmente carecen de evidencia científica suficiente de su seguridad y eficacia.

Estos tratamientos incluyen agentes herbales, preparaciones homeopáticas, manipulaciones quiroprácticas, masajes, acupuntura, meditación y oración. El uso de la MAC en los Estados Unidos está muy extendido y en aumento, al igual que el reconocimiento de que en muchos países en desarrollo, la forma dominante de atención médica consiste en prácticas tradicionales indígenas similares^{1,2}. La investigación sobre la MAC ha crecido espectacularmente desde 1992, cuando la Oficina de Medicina Alternativa en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) fue establecida por el Congreso con un presupuesto inicial de \$ 2 millones. El Centro Nacional de Medicina

Complementaria y Alternativa, creado en lugar de esta oficina en 1998, ha aumentado su presupuesto de \$ 50 millones en 1999 a un estimado de \$ 114.1 millones en 2003.³ El financiamiento total de todos los institutos y centros de los NIH para investigación sobre la MAC, y la capacitación de investigadores para estudiar la MAC, excederá los \$ 220 millones en 2003, y otras agencias y fundaciones filantrópicas proporcionarán fondos adicionales.

Se ha prestado poca atención a la ética de los estudios de investigación que evalúan los tratamientos de la MAC. En vista del rápido crecimiento y las inversiones en este campo de investigación, es oportuno abordar cuestiones éticas relacionadas con la investigación sobre la MAC de manera más formal y sustantiva. Después de explicar brevemente un marco ético para la investigación clínica, aplicamos este marco a 3 cuestiones éticas controvertidas, relacionadas con la investigación, que evalúa los tratamientos de la MAC: el valor de la investigación rigurosa sobre la MAC, la validez de los ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo de los tratamientos de la MAC, y la justificación ensayos con-

trolados con placebo de tratamientos de la MAC para afecciones médicas, a pesar del tratamiento convencional eficaz comprobado. Finalmente, exploramos las implicaciones para la práctica y la política de atención médica de la MAC y los tratamientos convencionales que no son mejores que el placebo.

Marco ético para la investigación clínica

Un marco ético para la investigación clínica tiene 2 objetivos: promover la investigación clínica socialmente valiosa y proteger a los sujetos de investigación de la explotación.

Afiliaciones de los autores: Departamento de Bioética Clínica, Centro Clínico Warren Grant Magnuson (Dres. Miller y Emanuel); Oficina del Director Clínico, Instituto Nacional de Salud Mental (Dr. Rosenstein); y Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (Dr. Straus), Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland.

Autor correspondiente y reimpressiones: Stephen E. Straus, MD, Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa, Institutos Nacionales de Salud, Edificio 31, Sala

2B11, Bethesda, MD 20892 (correo electrónico: sstrauss@nih.gov).

Emanuel et al⁴ propusieron un marco que consta de 7 requisitos que deben cumplirse para la investigación clínica ética: valor social, validez científica, selección justa de sujetos, relación riesgo-beneficio favorable, revisión independiente, consentimiento informado y respeto por los sujetos inscritos (TABLA). Debido a que estos requisitos éticos son universales, no hay razones válidas para eximir a los estudios de la MAC de ninguno de ellos.

Según Emanuel et al⁴, el primer requisito ético es el valor social. Toda la investigación clínica se lleva a cabo para responder 1 o más preguntas con potencial importancia clínica. Para la investigación que carece de valor no existe una base para justificar los riesgos para los sujetos. En segundo lugar, la investigación clínica debe diseñarse y realizarse con métodos lo suficiente rigurosos para que los hallazgos tengan validez científica. Los estudios propuestos que carecen de validez científica no son éticos porque exponen a los sujetos al riesgo sin el potencial de producir conocimiento generalizable. Tercero, la investigación clínica debe seleccionar a los sujetos de manera justa de acuerdo con los objetivos científicos del estudio y evitar la participación innecesaria de grupos vulnerables.

Cuarto, toda investigación clínica debe tener una relación riesgo-beneficio favorable, minimizando los riesgos para los sujetos y justificando los riesgos por los beneficios potenciales para los sujetos y el valor del conocimiento que se obtendrá de la investigación. Quinto, para proteger a los sujetos y garantizar la responsabilidad pública, todos los estudios de investigación clínica deben recibir una revisión prospectiva y continua por un comité compuesto por individuos independientes de la investigación. Sexto, los adultos competentes no deberían inscribirse en la investigación a menos que hayan sido in-

formados adecuadamente sobre el estudio y hayan aceptado participar. Para la investigación con niños y adultos incompetentes, se requiere autorización informada de los padres u otros encargados de la toma de decisiones. Séptimo, la investigación debe llevarse a cabo de manera que respete los derechos y proteja el bienestar de los sujetos inscritos.

Valor de la investigación rigurosa en la MAC

Se estima que entre el 29% y el 42% de los adultos en los Estados Unidos usan 1 o más tratamientos de MAC durante un año.^{1,2} Una encuesta nacional estimó que los gastos totales para los tratamientos de la MAC fueron de \$ 27 mil millones en 1997.² Las personas eligen el tratamiento de MAC por varias razones, incluida la insatisfacción con la incapacidad de la medicina convencional para curar o aliviar todas las dolencias, los efectos adversos y los gastos de los tratamientos convencionales, y la creencia de que la medicina convencional es demasiado impersonal y tecnológica. La MAC es atractiva porque se percibe como "natural", y por lo tanto segura; promueve el bienestar y no solo el tratamiento de enfermedades, y es proporcionada por profesionales que brindan atención individualizada a sus pacientes.⁵ El uso generalizado de la MAC subraya el valor social de Investigación rigurosa para verificar si los supuestos de su seguridad y eficacia son válidos.

Las primeras investigaciones de las prácticas la MAC ya han generado preocupaciones sobre las afirmaciones que rodean algunas de las prácticas. Contrariamente a las creencias populares, los productos naturales comercializados como suplementos dietéticos pueden ser inseguros e interferir con las acciones de los medicamentos convencionales que salvan vidas.⁶ Los suplementos dietéticos no están estandarizados, lo que resulta en una alta variabilidad de un lote de un producto a otro, y pueden ser adulterados con fárma-

cos o contaminado con metales pesados.^{6,7} Aunque muchos tratamientos de la MAC supuestamente se han establecido como elementos de prácticas curativas de larga tradición, el escrutinio serio ha puesto en duda si todos son seguros y efectivos.

La promoción de la seguridad y la salud del público requieren un conocimiento científico confiable sobre la relación riesgo-beneficio de varios tratamientos de la MAC. La investigación que identifica tratamientos de la MAC efectivos e ineficaces contribuye a la medicina basada en evidencia y puede mejorar la atención médica. Puede guiar a los médicos a decidir si apoyar, alentar o aconsejar contra el uso de la MAC por parte de sus pacientes. Quizás lo más importante, dada la disponibilidad inmediata de muchos productos de la MAC en el mercado, los hallazgos de investigación convincentes ayudarán a los consumidores a tomar decisiones de salud personal más informadas. Además, solo a través de la investigación se revelarán los mecanismos de acción de las terapias alternativas efectivas, con el potencial de mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad. Finalmente, la investigación sobre la MAC puede conducir al descubrimiento de nuevas clases de medicamentos, como lo demuestra la reciente invención de una nueva clase de medicamentos antipalúdicos a partir de compuestos encontrados en la antigua hierba china *Artemisia annua*, utilizada para el tratamiento de fiebres crónicas.⁸

Validez de los ensayos controlados con placebo para evaluar la MAC

Como práctica con base científica, la medicina depende de la premisa de que los tratamientos deben ser efectivos para prevenir, curar o aliviar los síntomas de la enfermedad. La observación de que los pacientes mejoran después de recibir tratamiento produce comprensiblemente la creencia de que la mejora fue causada por el tratamiento.

Tabla. Principios de investigación ética y especificación para ensayos controlados con placebo *		
Principio	Definición	Especificación para ensayos controlados con placebo
Valor social	La investigación clínica debe generar conocimiento generalizable que pueda mejorar la salud humana.	Al mejorar la validez científica, el uso de placebo aumenta el valor potencial de la investigación para la sociedad.
Validez científica	La investigación clínica debe diseñarse y realizarse con una metodología rigurosa para generar datos confiables y válidos.	Se debe requerir un control de placebo para optimizar la posibilidad de lograr una prueba válida de eficacia del tratamiento.
Selección justa de temas	La investigación clínica no debe inscribir a pacientes preferentemente vulnerables en estudios de riesgo o pacientes privilegiados en estudios con alta probabilidad de beneficios. La inscripción debe apuntar principalmente a lograr los objetivos científicos de la investigación y, en segundo lugar, minimizar los riesgos, mejorar el valor y realizarse de manera eficiente.	Los niños y los adultos incompetentes no deben inscribirse a menos que sea científicamente necesario y esté autorizado por un sustituto de decisión apropiado.
Relación riesgo-beneficio favorable	La investigación clínica debe diseñarse para minimizar los riesgos y garantizar que los riesgos sean proporcionales a los beneficios potenciales para los sujetos individuales y el conocimiento esperado que se obtiene para la sociedad.	La asignación al placebo durante la duración del estudio no puede presentar riesgos indebidos de daños o molestias graves, y los riesgos del placebo se minimizan y justifican por el valor del conocimiento adquirido.
Revisión independiente	La revisión independiente garantiza que la investigación clínica cumpla con los requisitos éticos para proteger a los sujetos y garantizar la responsabilidad pública.	La revisión independiente verifica la afirmación del investigador de que el placebo es científicamente necesario y no presenta riesgos indebidos.
Consentimiento informado	La información relevante para la investigación clínica debe divulgarse a los sujetos para que puedan entender y consentir voluntariamente en participar en la investigación.	La información divulgada debe explicar el uso de placebo y los riesgos de ser asignado a él.
Respeto a los sujetos matriculados.	La investigación clínica debe respetar a los sujetos al (1) permitir la retirada; (2) proteger la privacidad a través de la confidencialidad; (3) informar a los sujetos sobre los riesgos o beneficios recientemente descubiertos; (4) informar a los sujetos de los resultados de la investigación; y (5) proteger el bienestar del sujeto.	Deben instituirse procedimientos adecuados para monitorear a los sujetos para permitir la terminación temprana de un brazo de estudio o la sustitución de la intervención estándar cuando los síntomas y signos progresan significativamente.

* Adaptado de Emanuel et al.4.

Sin embargo, esta creencia ejemplifica la **falacia** del *post hoc ergo propter hoc* (después de esto, por lo tanto, debido a esto). **La mejora puede deberse a varios factores además de la eficacia del tratamiento, incluido el curso autolimitado de una enfermedad, los síntomas de aumento y disminución, la remisión espontánea y el efecto placebo.** El ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, es el método más riguroso para discriminar los verdaderos efectos del tratamiento, lo que lo convierte en el diseño de elección, en su caso, para evaluar la eficacia de los tratamientos. Sin embargo, las limitaciones prácticas y

éticas hacen que sea imposible en algunos casos utilizar controles de placebo y técnicas de doble ciego.

Algunos comentaristas han argumentado que el ensayo controlado con placebo no es un método válido o justo para evaluar los tratamientos de la MAC.⁹⁻¹¹ Específicamente, se afirma que las técnicas científicas de protocolos de tratamiento, aleatorización, condiciones doble ciego y el uso de controles de placebo distorsionan el medio terapéutico "holístico" de la MAC, que valora la atención personal extensa, la selección de tratamientos individualizados y el uso de rituales de curación. Los ensayos controlados con placebo prue-

ban los efectos específicos de los tratamientos aislados. Este método "reduccionista" abstrae las intervenciones de tratamiento del medio terapéutico que es parte integral de la MAC. En consecuencia, algunos defensores de la MAC han declarado que los ensayos controlados con placebo sesgan la evaluación de la MAC, lo que lleva a la conclusión de que los tratamientos de la MAC no tienen ningún valor porque no se ha demostrado que sean superiores al placebo en los ensayos aleatorios rigurosos.

Al evaluar la idoneidad de los ensayos controlados con placebo para evaluar la MAC desde una perspecti-

va ética, es importante reconocer la diversidad de los tratamientos de la MAC que, como la diversidad de los tratamientos convencionales, varía de aquellos que se someten fácilmente a una investigación controlada por placebo para los que no lo son. Por ejemplo, si los tratamientos herbales tienen una eficacia terapéutica específica, es debido a sus propiedades bioquímicas. Además, los tratamientos herbales a menudo se obtienen sin receta médica sin ninguna consulta con un profesional de la MAC,^{2,12} lo que en gran medida obvia la preocupación de que los ensayos clínicos aleatorios (ECA) de tratamientos herbales distorsionen el medio terapéutico de la MAC. En consecuencia, no hay ninguna razón por la cual los estándares de evaluación apropiados para los medicamentos no deberían aplicarse también a los tratamientos a base de hierbas. El interés público servido al demostrar que los medicamentos son seguros y efectivos antes de su comercialización se aplica igualmente a la evaluación de los tratamientos a base de hierbas, a pesar de que las leyes actuales bajo las cuales los productos a base de hierbas y otros suplementos dietéticos están regulados y comercializados en los Estados Unidos no requieren prueba de seguridad o eficacia.¹³ La medicina convencional, al igual que la MAC, proporciona tratamientos dentro de un contexto de curación simbólico mediante el uso de atención y expectativas terapéuticas "inespecíficas".¹⁴ Este método no excluye el valor de las pruebas rigurosas de intervenciones de tratamiento convencionales específicas, lo que pone en duda la tesis de que dicha prueba está intrínsecamente sesgada en el caso de los tratamientos de la MAC. Es cierto que los ECA que requieren un tratamiento estandarizado para todos los sujetos de investigación pueden no ser apropiados para evaluar algunos tratamientos de la MAC altamente individualizados. En estos casos, los tratamientos de la MAC investigados en ensayos controlados con placebo se pueden proporcionar

de acuerdo con los métodos de diagnóstico y terapéuticos típicos de los profesionales de la MAC.^{15,16} Aunque el uso de la asignación al azar, los controles de placebo y el consentimiento informado para la participación en los ensayos altera la práctica típica de la MAC, estos mismos procedimientos de investigación modifican la práctica de tratamiento en el ECA de las terapias médicas convencionales. Existen algunos tratamientos de la MAC, como la manipulación espinal y la hipnosis, para los cuales el cegamiento de pacientes o sujetos y los controles que imitan adecuadamente el tratamiento de la MAC puede no ser factible. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado de hipnosis en el tratamiento de la dispepsia funcional comparó la hipnosis con la psicoterapia de apoyo más la píldora placebo y con el tratamiento médico estándar (ranitidina).¹⁷ El informe de los resultados del estudio señaló que "el tratamiento de apoyo controló el tiempo pasado con el paciente durante la HT [hipnoterapia]". Sin embargo, no controla las expectativas potencialmente mejoradas de mejora por recibir hipnosis. Esta dificultad en la construcción de controles adecuados para la hipnosis no es exclusiva de esta intervención de la MAC; se aplica a la mayoría de los ensayos clínicos de psicoterapia, por ejemplo.

Cuando los ensayos aleatorios no pueden proporcionar una administración adecuadamente enmascarada de las terapias de la MAC, se debe prestar especial atención al diseño del ensayo para minimizar el sesgo en la evaluación de resultados.

El uso de un control sin tratamiento y una especificación a priori de una diferencia objetivo clínicamente significativa en el resultado primario puede indicar si un tratamiento de la MAC produce un beneficio genuino, incluso si no se puede excluir la posibilidad de que dicha diferencia en el resultado se deba a un efecto placebo. Un ejemplo de un ECA así diseñado comparó una manipulación

quiropática estándar, una técnica de fisioterapia, y un folleto educativo para el tratamiento del dolor lumbar.¹⁸ Se descubrió que la terapia quiropática y física era solo ligeramente superior al folleto, que servía como un sustituto razonable para un control sin tratamiento.

Otra preocupación planteada sobre la evaluación de las terapias de la MAC en el ECA es la capacidad con este diseño de investigación para evaluar la efectividad de las modalidades a medida que se utilizan en la práctica habitual. Los pacientes comprometidos con la MAC pueden negarse a ser voluntarios para un ECA a la ciega, porque no están dispuestos a que se les asigne un comparador de tratamiento convencional o un placebo. Del mismo modo, los pacientes que creen firmemente en los tratamientos convencionales pueden no estar dispuestos a someterse a los enfoques de la MAC. Como consecuencia, algunas terapias de la MAC pueden no estar sujetas a una investigación controlada con placebo, mientras que los estudios que se llevan a cabo de manera efectiva pueden tener una generalización limitada. Este problema de "validez externa" es un problema genérico para los ensayos aleatorios, que no es exclusivo de la evaluación de la MAC. Los estudios observacionales retrospectivos o incluso prospectivos de prácticas rutinarias de la MAC pueden proporcionar datos útiles con respecto a resultados como la satisfacción del paciente, y ayudar a desarrollar hipótesis para una evaluación posterior más rigurosa, pero no permiten inferencias válidas sobre la efectividad del tratamiento.

Por lo tanto, fuertes razones metodológicas apoyan y alientan el uso de ensayos controlados con placebo en la evaluación de tratamientos de la MAC para producir los datos de eficacia más válidos y convincentes. Los tratamientos de la MAC se usan principalmente para afecciones crónicas, como dolor, fatiga, dolor de cabeza, alergias, insomnio, proble-

mas digestivos, depresión y ansiedad, para los cuales, en el mejor de los casos, solo existen tratamientos convencionales parcialmente efectivos disponibles.¹⁹ Estas afecciones generalmente se caracterizan por síntomas fluctuantes y altas tasas de respuesta al placebo, observadas en ensayos controlados con placebo. Los tratamientos de la MAC (y convencionales) para estas afecciones ofrecen alivio sintomático que generalmente solo se puede medir mediante una evaluación subjetiva del paciente. Sin el uso de controles de placebo, los ensayos clínicos que evalúen muchos tratamientos de la MAC carecerán de validez científica, lo que los hará difíciles o imposibles de interpretar.²⁰ El conocimiento derivado de la investigación rigurosa de que los tratamientos de la MAC son mejores o no mejores que el placebo o los tratamientos convencionales, proporciona información valiosa para los profesionales de la MAC que están interesados en la medicina basada en evidencia, y para sus pacientes que desean resultados de salud óptimos y que generalmente pagan el costo total de las terapias de la MAC, porque el seguro de salud reembolsa pocas de estas prácticas.

Requisitos éticos para los ensayos controlados con placebo de la MAC

Los ensayos controlados con placebo provocan inquietudes éticas cuando se utilizan para evaluar tratamientos para afecciones con tratamiento eficaz comprobado.²¹ Los pacientes asignados al azar a placebo no reciben el tratamiento bajo investigación ni un tratamiento estándar de eficacia comprobada.

Los ensayos controlados con placebo, a pesar del tratamiento eficaz probado, pueden justificarse éticamente si satisfacen los requisitos éticos para la investigación clínica. Cuando se especifica para el contexto de estos ensayos, los requisitos éticos clave son los siguientes (Tabla): (1) validez científica: los controles de placebo deben ser científica-

mente necesarios para producir una prueba válida de eficacia del tratamiento; (2) relación riesgo-beneficio favorable: la asignación al placebo durante la duración definida del estudio no plantea riesgos indebidos de daño o incomodidad graves, y los riesgos del placebo se minimizan y justifican por el valor del conocimiento que se obtendrá del ensayo; (3) consentimiento informado: la información proporcionada a los sujetos y los documentos de consentimiento revelan adecuadamente la justificación del placebo y los riesgos de la asignación del placebo; y (4) respeto por los sujetos inscritos: se instituyen procedimientos adecuados para el monitoreo de los sujetos, incluidos criterios explícitos para la finalización temprana del ensayo y el tratamiento estándar en caso de empeoramiento sintomático grave.²² A pesar de la existencia de terapias convencionales eficaces comprobadas, muchos ensayos controlados con placebo de los tratamientos la MAC pueden satisfacer estos requisitos.

Con respecto al requisito de validez científica, un reciente ensayo controlado con placebo de la hierba de San Juan en la depresión mayor de gravedad moderada es instructivo.²³ Aunque este tratamiento a base de hierbas parece ser eficaz en el tratamiento de la depresión de gravedad leve a moderada en una etapa anterior más pequeña y ensayos menos bien diseñados,²⁴ ningún dato sugirió que sería superior a un tratamiento estándar en un ensayo controlado activo. Un ensayo de equivalencia controlada activa de 2 brazos o "no inferioridad" carecería de sensibilidad del ensayo porque sería imposible a partir de los resultados del ensayo determinar si la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la hierba de San Juan y un antidepresivo estándar se debió a la eficacia de ambos tratamientos o la ineficacia de ambos.²⁰ De hecho, en este ensayo de 3 brazos con 340 pacientes deprimidos, ni la hierba de San Juan ni

la sertralina comparadora fueron superiores al placebo en la medida del resultado primario. Un ensayo de equivalencia controlado y activo de la hierba de San Juan sin un control con placebo sería éticamente sospechoso, porque tendría una validez científica dudosa.

¿Son inútiles los tratamientos si no son mejores que el placebo?

En la medicina basada en la evidencia, el ECA se considera el estándar de oro para evaluar el valor de las terapias. Los tratamientos experimentales que son seguros y de eficacia probada en el ECA controlados con placebo se introducen en la práctica médica, los nuevos tratamientos que demuestran ser superiores a un tratamiento estándar en ensayos controlados activos suplantaban ese tratamiento estándar y los tratamientos experimentales o establecidos que se muestran. Si no hay nada mejor que el placebo son abandonados. La razón para tomar la superioridad al placebo como prueba del valor del tratamiento es que un tratamiento que no es mejor que el placebo no tiene una eficacia terapéutica distintiva que pueda superar los riesgos de daño físico o incomodidad que causa. En otras palabras, el tratamiento carece de una relación riesgo-beneficio favorable.

La pregunta sigue siendo si los tratamientos que son benignos o de bajo riesgo pueden tener valor clínico a pesar de no mostrar superioridad al placebo, especialmente en condiciones sin tratamientos efectivos, con tratamientos convencionales que son solo parcialmente efectivos para algunos pacientes, o cuando el tratamiento convencional tiene un efecto significativo o efectos adversos angustiantes. Si el efecto placebo puede producir un beneficio terapéutico, ¿por qué debería negarse a los pacientes que no tienen mejores alternativas? Algunos comentaristas han especulado que los tratamientos de la MAC producen efectos placebo mejorados debido a

los rituales de curación y la amplia atención personal de los terapeutas de la MAC.^{19,25} Kaptchuk¹⁹ plantea la pregunta: "¿Se debe negar a una persona con dolor crónico de cuello, que no puede tomar diazepam debido a efectos secundarios inaceptables, el uso de la acupuntura, que puede tener un 'efecto placebo mejorado' porque dicho efecto es 'falso'? Como sugiere esta pregunta, la respuesta depende, en parte, de si el efecto placebo es real. La tasa de respuesta al placebo en los ECA a menudo se supone erróneamente que representa un beneficio terapéutico producido por la intervención con placebo.²⁶ La falacia del *ergo propter hoc post hoc* debe considerarse con respecto a los supuestos efectos placebo de la MAC o tratamientos convencionales. La mejoría observada de los pacientes asignados al azar a placebo en los ECA ("la respuesta al placebo") puede atribuirse a factores independientes de la intervención con placebo o del medio terapéutico, como las fluctuaciones naturales en los síntomas de la afección, la remisión espontánea y los informes subjetivos sesgados por participantes del ensayo.²⁷ Los ECA que comparan un tratamiento con un control de placebo y un grupo sin tratamiento pueden ayudar a discriminar los verdaderos efectos de placebo.^{27,28} Un metanálisis reciente de 114 de estos ensayos arroja dudas sobre la realidad o el poder terapéutico del efecto placebo en una amplia gama de afecciones médicas.²⁹ Sin embargo, se indicó evidencia de efectos terapéuticos de placebo para los estudios que evaluaban los tratamientos del dolor y para los estudios con resultados subjetivos continuos. Varios de los ensayos incluidos evaluaron las terapias de la MAC, pero no se analizaron por separado.

La evidencia más convincente de que los efectos de la MAC o los tratamientos convencionales son un resultado directo de los efectos del placebo derivaría de los ECA con 3 o más brazos, que muestran que los

pacientes asignados al azar a un tratamiento tienen resultados superiores a los asignados al azar a ningún tratamiento, a pesar de que el tratamiento es no mejor que el placebo. Por ejemplo, un ensayo ciego controlado con placebo aleatorizó a 593 mujeres embarazadas con síntomas de náuseas y vómitos a un tratamiento de agujas de acupuntura individualizadas de acuerdo con los principios de la medicina tradicional china, acupuntura solo en el punto Pericardio 6, acupuntura simulada y un grupo control sin acupuntura.³⁰ Al final del período de estudio de 4 semanas, los grupos de acupuntura y acupuntura simulada tuvieron resultados estadísticamente mejores en términos de náuseas y arcadas secas en comparación con el grupo de control sin acupuntura, pero no hubo diferencias significativas entre la acupuntura y falsos grupos de acupuntura. Se observó un patrón similar de resultados en un ensayo aleatorizado de acupuntura tradicional, acupuntura simulada y no acupuntura para pacientes con dolor lumbar crónico.³¹ Estos resultados indican, pero no demuestran de manera concluyente, un efecto terapéutico placebo de la acupuntura. La inclusión del grupo sin tratamiento en el estudio controla la historia natural de la afección bajo investigación, pero no la posibilidad de calificaciones de resultado sesgadas.²⁷ Los pacientes asignados al azar a un grupo de control sin tratamiento en tales estudios necesariamente sabrán que no recibieron el tratamiento bajo investigación. Aquellos que recibieron acupuntura real o simulada pueden haber informado menos náuseas y arcadas secas (o menos dolor) para "complacer" a los investigadores, o porque creían que deberían haber mejorado como resultado de la acupuntura; aquellos en el grupo de control sin acupuntura pueden haber sesgado negativamente su informe de síntomas debido a la decepción de no recibir este tratamiento. En consecuencia, los ensayos aleatorios que muestran que una MAC o un trata-

miento convencional es superior a un grupo de control sin tratamiento, aunque no mejor que un placebo, sugieren -pero no prueban- que estos tratamientos tienen eficacia como terapias con placebo. Por otro lado, si a los pacientes en los grupos sin tratamiento les va tan bien como a los individuos asignados al azar a los tratamientos reales o con placebo, la evidencia indica que la MAC o el tratamiento convencional carecen de valor terapéutico.

¿Existe un papel legítimo dentro de la medicina basada en la evidencia para los enfoques de la MAC de bajo riesgo, como la acupuntura o los tratamientos convencionales que tienen un beneficio terapéutico causado principalmente, si no del todo, por un efecto placebo positivo, como lo indican los ECA rigurosos? Podría decirse que tales tratamientos son efectivos, según los estándares basados en evidencia, cuando se ha demostrado que son superiores a los controles sin tratamiento en ensayos aleatorios. Se puede considerar que ofrecen una relación riesgo-beneficio favorable para los pacientes, siempre que no haya mejores opciones terapéuticas estándar o rechacen el tratamiento convencional estándar de eficacia comprobada. Si los tratamientos con placebo validados justificarían la cobertura del seguro es un tema adicional, pero separado.³² Se necesitan análisis y discusión para examinar si algunos tratamientos de la MAC y convencionales producen efectos placebo genuinos y clínicamente valiosos.

Es fundamental para esta investigación la consideración de los diseños de los estudios, y las técnicas de medición de resultados, que pueden eliminar o minimizar el potencial de sesgo en ensayos aleatorios con placebo y brazos sin tratamiento, destinados a dilucidar la eficacia placebo de los tratamientos. Además, se necesita investigación para estudiar el efecto placebo y probar la hipótesis de que algunos tratamientos producen mejores efectos placebo. Tales estudios ahora han

comenzado a través de una iniciativa de investigación de placebo dirigida, implementada en colaboración por múltiples institutos del NIH.³³ Una mejor comprensión del efecto placebo tiene el potencial de mejorar la atención médica.

La posibilidad de validar algunos tratamientos de la MAC y convencionales como terapias con placebo no debe entenderse como una disminución de la importancia de evaluar si son superiores al placebo. Los tratamientos con eficacia específica tienen mayor valor clínico que aquellos que producen un beneficio terapéutico únicamente por medio del efecto placebo.

Además, es probable que se obtenga un mayor valor científico al identificar los tratamientos que producen resultados superiores al placebo. Por ejemplo, los ECA que demuestran que los medicamentos antidepresivos son superiores al placebo han estimulado una investigación exhaustiva sobre el papel de los neurotransmisores en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad, y el mecanismo de ac-

ción de estos tratamientos.³⁴ También han sido fundamentales para provocar investigaciones sobre si los polimorfismos en el gen transportador de serotonina están asociados con la susceptibilidad a la depresión.³⁵ Al igual que con los tratamientos convencionales, la identificación de tratamientos de la MAC que tienen una eficacia específica es muy prometedora para avanzar en la comprensión y el tratamiento de la enfermedad.

Conclusión

El uso creciente de los tratamientos de la MAC en los Estados Unidos y la mayor apreciación del papel de las prácticas curativas indígenas tradicionales en los países en desarrollo requieren una investigación clínica rigurosa y éticamente sólida para evaluar su valor terapéutico. Los estándares de la medicina basada en la evidencia, desarrollados a lo largo de los años para comprender y evaluar las terapias médicas convencionales, se aplican por igual a la MAC. Los argumentos de que los ECA controlados con placebo no son apropiados para evaluar la mayoría de los

tratamientos de la MAC carecen de fundamento. Aunque el uso de ensayos controlados con placebo suscita preocupaciones éticas cuando existe un tratamiento eficaz comprobado para la afección bajo investigación, están éticamente justificados siempre que se cumplan criterios estrictos para proteger a los sujetos de investigación. La investigación conceptual y empírica debe centrarse en si la MAC y los tratamientos convencionales que se demuestre que no son mejores que el placebo pueden tener valor terapéutico, siempre que sus riesgos sean menores y su beneficio pueda atribuirse de manera confiable al efecto placebo.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas son las de los autores y no reflejan las posiciones o políticas de los Institutos Nacionales de Salud, el Servicio de Salud Pública o el Departamento de Salud y Servicios Humanos.

Reconocimiento: Agradecemos a Ted Kaptchuk, OMD, y Jack Killen, MD, por sus útiles discusiones y comentarios sobre este artículo.

Referencias

- Ni H, Simile C, Hardy AM. Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: results from the 1999 National Health Interview Survey. *Med Care*. 2002;40:353-358.
- Eisenberg D, Davis RG, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990- 1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-1575.
- National Center for Complementary and Alternative Medicine. Available at: <http://www.nccam.nih.gov>. Accessed December 9, 2003.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701-2711.
- Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA*. 1998;279:1548-1553.
- De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med*. 2002;347:2046-2056.
- Ernst E, Thompson Coon J. Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:497-504.
- Marshall E. Reinventing an ancient cure for malaria. *Science*. 2000;290:437-439.
- Walach H. The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap. *J Altern Complement Med*. 2001;7:213- 218.
- Thorne S, Best A, Balon J, Kellner M, Rickhi B. Ethical dimensions in the borderland between conventional and complementary/alternative medicine. *J Altern Complement Med*. 2002;8:907-915.
- Fabrega H. Medical validity in eastern and western traditions. *Perspect Biol Med*. 2002;45:395-415.
- Mills S. Herbal medicine. In: Lewith G, Jonas WB, Walach H, eds. *Clinical Research in Complementary Therapies*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2002:211-227.
- Dietary Supplement Health and Education Act of 1994*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1994. Publication 03-417.
- Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med*. 2002;136:471-476.
- Levin JS, Glass TA, Kushi LH, Schuck JR, Steele L, Jonas WB. Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine. *Med Care*. 1997;35:1079-1094.

- 16.** Bonne O, Shermer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:282-287.
- 17.** Calvert EL, Houghton IA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology*. 2002;123:1778-1785.
- 18.** Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, Street J, Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med*. 1998;339:1021-1029.
- 19.** Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817-825.
- 20.** Temple R, Ellenberg SE. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments: part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med*. 2000;133:455-463.
- 21.** Rothman KJ, Michels B. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med*. 1994;331:394-398.
- 22.** Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo controlled trials: a middle ground. *N Engl J Med*. 2001;345:915-919.
- 23.** Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1807-1814.
- 24.** Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:239-252.
- 25.** Brody H. *The Placebo Response*. New York, NY: Cliff Street Books; 2000:143-150.
- 26.** Hrobjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2002;55:430-435.
- 27.** Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*. 1997;12:1311-1318.
- 28.** Ernst E, Resch KI. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995;311:551-553.
- 29.** Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? an analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344:1594-1602.
- 30.** Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth*. 2002;29:1-9.
- 31.** Leibing E, Leonhardt U, Koster G, et al. Acupuncture treatment of chronic low-back pain: a randomized, blinded placebo-controlled trial with a 9-month follow-up. *Pain*. 2002;96:189-196.
- 32.** Boozsang KM. Is the alternative medicine? managed care apparently thinks so. *Conn Law Rev*. 2000;32:567-613.
- 33.** Department of Health and Human Services. Elucidation of the underlying mechanisms of placebo effect [National Institutes of Health Web site]. Available at: <http://grants1.nih.gov/grants/guide/ffa-files/RFA-AT-02-002.html>. Accessed December 9, 2003.
- 34.** Insel TR, Charney DS. Research on major depression: strategies and priorities. *JAMA*. 2003;289:3167-3168.
- 35.** Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386-389.