

REVISIONES

PROBLEMAS ÉTICOS EN EL DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS (PARTE 1)*

Ethical issues in the design of clinical trials (part I)

JAIME LAZOVSKI

Subsecretario de Relaciones Sanitarias e Investigación. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina

INTRODUCCIÓN

La idea de que la ciencia y la cultura podían conducir a la humanidad hacia el bienestar y el pleno desarrollo de sus capacidades, en un camino de incesante progreso, surgió en el siglo XVII. En 1620, Francis Bacon concibe el método inductivo y propone la experimentación como medio de obtención de conocimiento, sobre el precepto de que la naturaleza puede ser dominada mediante la ciencia y la técnica. En la misma época, científicos como Torricelli, Galileo y Newton llevan esos conceptos a la práctica y siembran el germen de la ciencia moderna. De esta manera, de la mera observación de los fenómenos se pasa al modelo experimental, que consiste en el estudio del efecto que produce una intervención sobre la evolución natural de un fenómeno, a partir de una hipótesis planteada previamente.

El método experimental pasó más tarde de la Física a la Biología, y de ella a la Medicina. En el mismo precepto experimental descrito, asienta el proceso terapéutico: un tratamiento es una intervención que modifica la evolución natural de una enfermedad y conduce a su cura. Si bien los ensayos terapéuticos empezaron a aplicarse tan pronto como fines del siglo XVIII, durante la siguiente centuria, la investigación estuvo limitada prácticamente a la averiguación de las causas de las enfermedades.

La terapéutica disponible era muy limitada hacia fines del siglo XIX, momento en que recibe un fuerte impulso a partir de la invención del microscopio y la identificación de los agentes infecciosos. Los pocos medicamentos utilizados en aquel entonces eran productos naturales cuya utilidad se aceptaba solamente con la observación de los resultados de su aplicación directa a los pacientes, con pocos conflictos de valores.

Los primeros ensayos clínicos comparativos con un grupo placebo, publicados a partir de 1931, produjeron

una revolución metodológica en la investigación médica y pronto se convirtieron en el método por excelencia para la evaluación de nuevos tratamientos y para la verificación de la eficacia de tratamientos previamente aceptados. Se afirma que antes de la aplicación del ensayo o clínico comparativo, la medicina estuvo plagada de errores diagnósticos y terapéuticos, debido a que el diseño no comparativo produce sesgos en los resultados. Por ejemplo, la utilización de diferentes técnicas de diagnóstico o la aplicación de tratamientos en diferentes estadios de gravedad causa el "sesgo de selección"; mientras que el uso de distintos métodos o criterios para medir la evolución de la enfermedad provoca el "sesgo del observador". Estas deficiencias ponen en riesgo la confiabilidad de las conclusiones de una investigación.

La gran cantidad de enfermedades que ahora pueden ser prevenidas, aliviadas o curadas da cuenta de los avances de la ciencia. Los ensayos clínicos modernos, en base a la confiabilidad de sus resultados, han permitido la eliminación de conceptos médicos erróneos y nocivos, y la incorporación de un lenguaje común que facilita la rápida comunicación de los conocimientos adquiridos. No debe dejar de notarse que este proceso tiene también efectos negativos; por ejemplo, la transición desde la búsqueda académica de beneficios humanitarios hacia el afán por el rédito financiero de las ventas de tecnología terapéutica en la industria privada. Por otro lado, la acumulación de conocimiento científico ha sido también una generosa fuente de poder para la consolidación del "modelo médico hegemónico" y la consecuente medicalización de todos los ámbitos humanos privados.

El objetivo de este trabajo es presentar una reseña de los dilemas éticos que se generan a partir de la aplicación del diseño comparativo con asignación aleatoria y del uso de placebo como grupo control. En ambos temas se desarrollan dos aspectos: el fundamento metodológico, por un lado, y los problemas éticos, por el otro, con sus respectivas argumentaciones.

* Texto basado en una clase dictada por el autor en el Curso Virtual de Especialización en Ética de la Investigación. Directora: Florencia Luna. FLACSO Argentina.

EL ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO

Al igual que la Medicina, la investigación clínica no es una ciencia exacta. Cuando se investiga, no se aspira a llegar a una certeza, sino al mayor nivel posible de certidumbre. Una de las causas de esto es que, aunque el diseño de una investigación sea el apropiado, sus resultados se verán indefectiblemente afectados por ciertas variables que pueden llevar a una conclusión sesgada, es decir, falsa. Algunas de estas variables se podrán identificar y controlar, y otras permanecerán ocultas por la variabilidad biológica, psicológica, cultural, o socio-económica de los seres humanos. En los sesgos de "selección" y del "observador" antes mencionados, los factores de éxito o de fracaso de un tratamiento o del otro podrían concentrarse en uno de los grupos, desbalanceando de esta manera el resultado. Por ejemplo, por el deseo del paciente por complacer al investigador, o el deseo del investigador de obtener un resultado particular motivado quizá por intereses financieros o de otro tipo. El desarrollo de las técnicas estadísticas aplicadas a las ciencias naturales ha sido un elemento clave para estandarizar el nivel de certidumbre de los resultados de las investigaciones, al permitir diluir, o al menos controlar, la influencia de esos factores de confusión.

El método estadístico se basa en la aplicación de modelos matemáticos de comportamiento de ciertos tipos de fenómenos a un fenómeno en particular. De esta manera, es posible estimar la probabilidad de que ese hecho particular se haya observado por causa del azar o por efecto de una variable específica. En los ensayos clínicos, la variable específica es la administración de un tratamiento determinado a una muestra de pacientes. La aplicación del método estadístico tiene dos condiciones básicas: (1) la comparación simultánea entre los tratamientos; y (2) la asignación aleatoria (conocida por el anglicismo "randomización") de los participantes a los grupos de tratamiento. La asignación aleatoria permite además evitar el "sesgo de selección", al hacer que las variables que no se hayan controlado con el diseño se distribuyan aleatoriamente entre los distintos grupos y no afecten el resultado de la comparación. El "sesgo del observador" puede ser evitado aplicando la técnica de doble ciego, que consiste en ocultar tanto al sujeto como al observador cuál tratamiento está recibiendo el sujeto. De esta manera, ni uno ni el otro pueden influir en el resultado.

Tal como describe Passamani,¹ la correcta aplicación del método probabilístico requiere de la estimación realista del tamaño apropiado de la muestra (número de participantes a incluir), una estimación de la diferencia de eficacia entre el grupo experimental y el grupo control, una especificación de la probabilidad de certeza que se aceptará (por convención, se acepta una probabilidad del 95 %) y del poder de la muestra (por convención se usa un poder del 80 %). Estos cálculos generalmente los realiza el estadígrafo que asiste al investigador.

Con esta fundamentación científica, el ensayo clínico comparativo, aleatorizado y doble-cego se ha convertido en el *gold standard* de los diseños de investigaciones destinadas a evaluar los procedimientos terapéuticos. Habitualmente, los ensayos clínicos se llevan a cabo de manera estandarizada en el marco de un plan general de desarrollo de un nuevo medicamento.² Este plan se suele dividir en dos etapas básicas: (1) Preclínica, para la búsqueda de moléculas potencialmente eficaces para un problema médico determinado y los estudios preliminares de eficacia, inocuidad y búsqueda de dosis en animales; y (2) Clínica, para conocer la dosis efectiva, la eficacia y la inocuidad del producto experimental en seres humanos. Esta segunda etapa se desarrolla a su vez en cuatro fases: (a) Fase I para determinación de las propiedades farmacológicas y la toxicidad, generalmente en voluntarios sanos; (b) Fase II para la búsqueda de dosis, eficacia preliminar e inocuidad a corto plazo, en pocos enfermos; (c) Fase III para la eficacia e inocuidad a largo plazo en un gran número de enfermos, comparando el producto experimental con el tratamiento estándar; y (d) Fase IV o de post-comercialización, en la que se evalúan nuevas indicaciones terapéuticas, nuevas formas farmacéuticas y/o mejoras en la dosificación, entre otros propósitos.

PROBLEMAS ÉTICOS DEL ENSAYO COMPARATIVO ALEATORIZADO

La primera consideración ética que surge de la metodología de la investigación es el requisito de validez científica. Un diseño es científicamente válido cuando cumple con dos consignas: la validez (una alta probabilidad de que sus resultados sean verdaderos) y la generalizabilidad (sus resultados son ampliamente aplicables). Es decir, el diseño adecuado es el que protege de un resultado falso o de la imposibilidad de que las conclusiones puedan ser aplicadas a otros casos similares. Levine³ afirma que, sin validez científica, la investigación no puede generar el conocimiento que pretende, no puede producir ningún beneficio y no justifica la exposición de los sujetos a sus riesgos.

Emanuel y col.⁴ consideran además que, para que un proyecto de investigación sea ético, debe cumplir con los siguientes requisitos: objetivos científicos claramente especificados, diseño apropiado, métodos de medición confiables, poder suficiente de muestra, plan de análisis de datos adecuado y viabilidad para su ejecución. Esta posición sustenta la necesidad ética de asegurar los beneficios científicos de los ensayos clínicos en tres razones: (1) justificar que el riesgo que asumen los participantes no sea en vano; (2) evitar que se diseminen resultados de investigaciones erróneas que puedan ocasionar mayores daños a la población; y (3) no erogar inútilmente los recursos que se invierten en investigación.

La fundamentación científica de los ensayos clínicos genera entonces el siguiente mandato ético: los

investigadores no deben someter a seres humanos al riesgo de recibir una terapia experimental si el ensayo no tendrá la validez científica necesaria para confiar en su resultado. De este principio se puede extrapolar el siguiente corolario: los médicos no deberían indicar a sus pacientes un tratamiento que no haya sido probado en las condiciones adecuadas.

El diseño controlado y aleatorizado, aunque defendido por la ciencia, ha sido también objeto de críticas. Appelbaum y col.⁵, por ejemplo, sostienen que las técnicas de asignación aleatoria y de doble ciego, al margen de su beneficio científico, crean también un cuerpo de riesgo o de desventajas para los participantes de la investigación. La necesidad ética de validez científica resulta difícil de sostener si se trata de compatibilizar el ensayo controlado y aleatorizado con la ética médica hipocrática tradicional. Más específicamente, el diseño comparativo colisiona con la noción de "obligación terapéutica", máxima de la ética médica según la cual un médico debe ofrecer a su paciente el mejor tratamiento disponible, de manera personalizada. Fundada en este precepto clásico, la Declaración de Helsinki⁶ establece que "el bienestar del sujeto de investigación debe preceder sobre todos los demás intereses" y que "los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de una intervención nueva deben ser comparados con la intervención mejor probada".

Los ensayos comparativos aleatorizados desafían a la obligación terapéutica que debe guiar la conducta médica asistencial por varias razones: (1) al comparar dos tratamientos distintos se impone a un grupo de sujetos el riesgo de recibir un tratamiento subóptimo; (2) la asignación aleatoria determina el tratamiento que recibe cada paciente e impide que sea el médico, con su mejor criterio clínico, quien lo haga; (3) el protocolo indica la dosis, frecuencia, horarios, etc. en que se debe administrar la medicación del estudio, limitando el manejo individualizado del tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes no mejoran con la dosis indicada por el protocolo y necesitan una mayor; otros pacientes pueden presentar efectos adversos a la dosis indicada y una disminución de la misma podría brindarles mayor confort; (4) el protocolo define cuáles tratamientos concomitantes están permitidos o excluidos, por seguridad o para asegurar una evaluación no sesgada, limitando también las opciones para los pacientes; (5) la evaluación de eficacia o seguridad requiere de la realización de determinados exámenes complementarios que podrían no ser necesarios para el paciente y que implican riesgos adicionales; y (6) el uso de períodos de blanqueo sin medicación en ciertos ensayos coloca a los pacientes en riesgo de sufrir recaídas aún antes de empezar el experimento.

Uno de los primeros autores en plantear el problema fue Fried⁷ al señalar, en 1974, que "el método científico es frecuentemente incompatible con uno de los principios del tratamiento clínico: la atención persona-

lizada". Según este principio, la primera obligación de un médico es el bienestar del paciente, tomando todas las precauciones para que éste tenga una evolución exitosa. En investigación, afirma Fried, siempre existe la posibilidad de que los intereses de los pacientes se vuelvan secundarios a otras demandas de lealtad del médico. En 1982, Schafer⁸ agrega: "Cuando un médico le ofrece a un paciente participar en un ensayo clínico controlado, se coloca a sí mismo en una posición moral ambigua. Como médico, su interés primario es el máximo beneficio para ese paciente particular pero, como investigador, su interés primario es la obtención de un conocimiento". Ambos intereses pueden entrar en conflicto con frecuencia. Schafer se pregunta: ¿Cuándo está moralmente justificado sacrificar el derecho de un paciente a un tratamiento individualizado, en favor del progreso científico?

La primera solución al dilema sobre si el médico cumple con la obligación terapéutica cuando realiza un ensayo aleatorizado fue presentada por el mismo Fried,⁹ con la noción de *equipoise* (traducida en la bibliografía hispana como "incertidumbre" o "equilibrio"), la cual indica que la comparación de múltiples métodos de tratamiento sería legítima únicamente cuando el médico desconoce la superioridad de uno sobre los otros. Si el médico realmente no tiene una opinión formada acerca del nuevo tratamiento, entonces la asignación aleatoria es éticamente aceptable, ya que aquel no abandona la atención personalizada sino que solamente deja al azar la asignación del tratamiento a cada paciente.

Sin embargo, señala Fried, hay que considerar también que es muy improbable que todas las alternativas de un ensayo controlado sean idénticamente deseables para un mismo paciente. El médico puede tener razones para suponer que un tratamiento dado podría ser más eficaz para un paciente en particular, basado en propia experiencia, en tratamientos previos del paciente o en sus antecedentes personales o familiares.

En 1985, Schafer¹⁰ propone otra argumentación a favor de la asignación aleatoria: si el sujeto es adecuadamente informado por el investigador, él puede decidir si prefiere un tratamiento en particular o si acepta someterse al azar. La respuesta a este argumento no se demoró. En 1987, Appelbaum y col.¹¹ demostraron -con una encuesta a 80 pacientes que habían participado en 4 ensayos de psiquiatría- que la confianza que un paciente tiene en su médico puede vulnerar su poder de decisión. El 69% de los encuestados no había entendido el mecanismo de asignación aleatoria, el 40% había creído específicamente que la asignación se haría en base a sus necesidades y el 39% no interpretó que, por el mecanismo de doble ciego, su médico no sabría qué tratamiento estuvieron recibiendo. La conclusión fue que los sujetos participantes sistemáticamente malinterpretaron la relación riesgo/beneficio de participar en los ensayos, básicamente porque no entendieron la metodología

subyacente. Los autores acuñaron el concepto de *therapeutic misconception* (equivoco o malinterpretación terapéutica) para describir este fenómeno. Las causas de esta mala interpretación radican en que la población en general es educada en la concepción de que el médico siempre vela por el interés de sus pacientes, y en que los investigadores hacen escasos o inadecuados esfuerzos para comunicar la información.

LA INCERTIDUMBRE CLÍNICA

Hasta 1987, la discusión sobre la obligación terapéutica había gravitado en torno a la opinión de un investigador al momento de evaluar un ensayo clínico. En ese año, Freedman ofrece una dilucidación del dilema, al presentar el concepto de *clinical equipoise* (incertidumbre clínica), en contraposición a la incertidumbre "teórica" de Fried. Según Freedman,¹² la opinión de un solo profesional sobre la comparación entre dos terapias es demasiado frágil, ya que puede estar influenciada por varios factores, tales como la información publicada, su propia experiencia, las hipótesis biológicas o las opiniones de otros profesionales, mientras que lo que realmente tiene valor es la opinión de la comunidad científica en su conjunto, basada en evidencias reales. Es decir, si no se ha demostrado previamente con un ensayo clínico bien diseñado que un tratamiento es superior a otro, entonces no hay razones válidas para creer que esto sea así, y a esto Freedman llama *clinical equipoise* (incertidumbre clínica). Si ésta queda garantizada, entonces es éticamente aceptable llevar a cabo tal ensayo. La opinión de un sólo investigador deja de tener valor definitorio, el cual se traslada a toda la comunidad científica.

A pesar de la gran aceptación que tuvo la noción de incertidumbre clínica, al punto de ser considerada ya un principio ético de la investigación clínica, las objeciones éticas al diseño comparativo y aleatorizado no terminaron allí. En 1991, Hellman y Hellman¹³ criticaron el excesivo valor que la comunidad científica le brinda a ese tipo de diseño, destacando que el criterio para

separar lo "conocido" de lo "desconocido" está definido por la arbitraria pero aceptada prueba estadística de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. Estos autores, si bien admiten el valor de esa convención, señalan que, en caso de riesgo, se debería admitir la aplicación de otros métodos no tan certeros, argumentando que un menor nivel de certeza puede ser suficientemente útil para los futuros usuarios.

Byar y col.,¹⁴ por ejemplo, proponen limitar la asignación aleatoria a situaciones de estricta necesidad, tales como la inexistencia de un tratamiento efectivo como control o cuando haya una expectativa razonable de beneficio sin toxicidad excesiva. Ellos recomiendan el uso de diseños alternativos que permitan un tratamiento personalizado sin incurrir en los sesgos de selección (estudios controlados apareados con distribución por características definidas) o del observador (evaluación por un observador que desconozca el grupo de tratamiento asignado).

Finalmente, en 1995, Gifford¹⁵ hace una profunda crítica al concepto de incertidumbre clínica de Freedman, con interesantes argumentos. Él señala que la necesidad de evidencia científica menosprecia el razonamiento médico y el juicio clínico, como si los médicos como individuos no pudieran integrar el conocimiento que se obtiene de diferentes fuentes. Afirmar que "no se sabe realmente cuál es el mejor tratamiento" implica desconocer que el conocimiento no viene todo junto de una sola vez, y que en diferentes niveles de evidencia subyacen sólo diferentes grados de certeza del conocimiento, ya que aún después de alcanzar significancia estadística, todavía no hay certeza de la verdad. Gifford analiza detalladamente el concepto de comunidad científica y afirma que no hay criterios suficientes para definirla, ni posibilidades de consenso absoluto. Según este autor, el concepto de incertidumbre clínica sólo relaja la exigencia de la incertidumbre teórica, pero no elimina el riesgo de recibir un tratamiento subóptimo para los participantes de un ensayo aleatorizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Passamani E. *Clinical trials - Are they ethical?* N Eng J Med 1991; 324(22):1589-1592.

² Barclay C, Giannone CA, Lazowski J. *Metodología del ensayo clínico*. Buenos Aires, CEDIQUIFA, 1999.

³ Levine RJ. *The impact of HIV infection on society's perception of clinical trial*. Kennedy Institute J Ethics. 1994; 4:93-98

⁴ Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. *What makes clinical research ethical?* JAMA, 2000; 283(20):2701-2711.

⁵ Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. *False hopes and best data: Consent to research and the therapeutic misconception*. Hasting Center Reports, April 1987.

⁶ Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos*. Seúl: Asociación Médica Mundial, 2008.

⁷ Fried Ch. *Medical Experimentation: Personal integrity and social policy*. New York, American Elsevier Publishing Co., 1974.

⁸ Schafer A. *The ethics of the randomized clinical trial*. N Eng J Med 1982; 307(12):719-725.

⁹ Fried Ch. Op. cit.

¹⁰ Schafer A. *The randomized clinical trial: for whose benefit?* IRB: Rev Hum Subj Res 1985; 7(2):4-6.

¹¹ Appelbaum y col. Op. cit.

¹² Freedman B. *Equipoise and ethics of clinical research*. N Eng J Med 1987; 317(3):141-145.

¹³ Hellman S, Hellman DS. *Of mice but not men: Problems of the randomized clinical trial*. N Eng J Med 1991; 324(22):1585-1589.

¹⁴ Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB y col. *Design considerations for AIDS trials*. N Eng J Med 1990; 323: 1343-1348.

¹⁵ Gifford F. *Community-equipoise and the ethics of randomized clinical trials*. Bioethics, 1995; 9(2):127-148.