

HUMANITAS

HUMANIDADES MEDICAS

TEMA
DEL MES
ON-LINE

LA PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ASPECTOS ÉTICOS

*Xavier Bonfill, Gerard Urrutia, Pablo Alonso
y María Roura*



Director: Prof. Mario Foz

N.º 17, Julio de 2007
ISSN: 1886-1601

HUMANITAS

HUMANIDADES MEDICAS

TEMA
DEL MES
ON-LINE

N.º 17, Julio de 2007

Director

Prof. Mario Foz Sala

Catedrático de Medicina. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona

Consejo Asesor

Dr. Francesc Abel i Fabre

Director del Instituto Borja de Bioética (Barcelona)

Prof. Carlos Ballús Pascual

Catedrático de Psiquiatría. Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona

Prof. Ramón Bayés Sopena

Catedrático de Psicología. Profesor Emérito de la Universidad Autónoma de Barcelona

Prof. Edelmira Domènech Llaberia

Catedrática de Psicología. Departamento de Psicología de la Salud y Psicología Social. Universidad Autónoma de Barcelona

Prof. Sergio Erill Sáez

Catedrático de Farmacología. Director de la Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona

Dr. Francisco Ferrer Ruscalleda

Médico internista y digestólogo. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Cruz Roja de Barcelona. Miembro de la Junta de Govern del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona

Dr. Pere Gascón

Director del Servicio de Oncología Médica y Coordinador Científico del Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas del Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Albert Jovell

Médico. Director General de la Fundación Biblioteca Josep Laporte. Barcelona. Presidente del Foro Español de Pacientes

Prof. Abel Mariné

Catedrático de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

Prof. Jaume Puig-Junoy

Catedrático en el Departamento de Economía y Empresa de la Universidad Pompeu i Fabra. Miembro del Centre de Recerca en Ecomía i Salut de la Universitat Pompeu i Fabra de Barcelona

Prof. Ramón Pujol Farriols

Experto en Educación Médica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Prof. Celestino Rey-Joly Barroso

Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital General Universitario Germans Trías i Pujol. Badalona

Prof. Oriol Romaní Alfonso

Departament d'Antropologia, Filosofia i Treball Social. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona

Prof. Carmen Tomás-Valiente Lanuza

Profesora Titular de Derecho Penal. Facultad de Derecho de la Universidad de Valencia

Dra. Anna Veiga Lluch

Directora del Banco de Células Madre. Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona

COMENTARIO EDITORIAL

Pere Gascón

Jefe del Servicio de Oncología Médica y coordinador científico del Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas (ICMHO) del Hospital Clínic de Barcelona

El artículo de Bonfill et al. expone un tema de gran actualidad, el de la participación de los pacientes en ensayos clínicos. El logro de los avances médicos que se han venido produciendo en las últimas décadas se ha fundamentado en este tipo de estudios, mediante los cuales es posible contrastar de una manera científica el valor de un agente mediante su comparación bien con otro agente o bien con un placebo. La llamada medicina basada en la evidencia se nutre de este tipo de estudios, bien diseñados y con los controles de protección que garanticen la seguridad de los pacientes y, como dicen los autores, transparentes, sin sesgos, ni intereses comerciales que los contaminen.

El artículo recorre de una manera sistemática todos los aspectos tanto informativos como controvertidos sobre los ensayos clínicos de la era moderna. Atrás quedan los tristes recuerdos de los experimentos sobre la sífilis de Tuskegee, en Alabama, en donde durante 40 años el Servicio Público de Salud de los Estados Unidos condujo un experimento en 399

pacientes negros en estadios tardíos de sífilis sin intención de curarlos. Esta página negra de la medicina contemporánea es por suerte historia y, hoy en día, como reflejan los autores en su artículo, los ensayos clínicos son una garantía de buena medicina y de protección de los intereses de los pacientes. En la resolución de Helsinki de junio de 1964 se establece que el médico debe tratar “la salud de su paciente por encima de cualquier otra consideración” y que “el médico deberá actuar sólo en el interés del paciente cuando esté bajo su cuidado médico y su tratamiento pueda debilitar el estado físico o mental de aquél”.

Con mucha frecuencia, los pacientes o su entorno familiar piensan que entrar en un ensayo clínico es hacer de conejillo de indias. Esta cultura social no se ajusta a la realidad actual, ya que se podría decir que el paciente que entra hoy en día en un ensayo clínico es posiblemente la persona más supervisada de cuantas reciben atención sanitaria, pues tal supervisión se lleva a cabo a múltiples niveles: investigador principal, enfermera de

investigación, residente/becario dedicado al ensayo, data manager, auditorías internas y externas. Todo este personal mantiene un control sobre el paciente, sobre sus análisis y pruebas de manera permanente. Esta exhaustiva supervisión hace que se pueda considerar al paciente actual, que participa en un ensayo clínico, como un paciente más bien de elite por el que velan desde los médicos, enfermeras y personal sanitario hasta los Comités Éticos de las instituciones, a fin de que se respeten sus derechos y se garantice su protección.

Otros aspectos importantes del artículo hacen referencia a si se ha de pagar o no a los paciente por su participación en los ensayos clínicos. Se comenta también la necesidad de que exista transparencia en las posibles retribuciones o gratificaciones que recibe el médico por su trabajo, en particular si el promotor del estudio es la industria farmacéutica. Se pone un énfasis particular en la importancia de la obligatoriedad de que, una vez finalizado el ensayo clínico, sus resultados

sean publicados, independientemente de si han resultado positivos o negativos. Otros aspectos de los que se ocupa el artículo son los peligros que entraña la difusión de una información sesgada, de divulgar medias verdades por cuestiones de intereses no científicos; También se aboga por que desaparezcan los editores fantasma y que se realicen declaraciones completas de potenciales conflictos de interés.

Los ensayos clínicos constituyen un instrumento irremplazable para la valoración de los nuevos agentes farmacológicos. Es la manera como la medicina moderna puede comparar, entre sí, agentes nuevos con agentes de eficacia terapéutica demostrada y valorar sus diferencias y sus perfiles de seguridad. Para que todo ello ocurra de una manera ética debe existir un compromiso activo por parte de todos y cada uno de los actores involucrados: investigadores, promotores, comités éticos e instituciones, a fin de convertir la investigación clínica en el instrumento necesario e imprescindible con el que podamos asegurarnos la mejora de la salud de toda la sociedad.



Xavier Bonfill

CURRICULUM VITAE

FORMACIÓN Y TÍTULOS ACADÉMICOS

- Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Especialista en Oncología Médica y en Medicina Preventiva y Salud Pública
- Máster en Salud Pública por la Columbia University de Nueva York, donde además completó sus estudios en epidemiología durante 2 años en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

ACTIVIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

- Trabajó durante 12 años en el Consorci Hospitalari del Parc Taulí de Sabadell.
- Desde 1999 es Director del Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.
- Es el Director del Centro Cochrane Iberoamericano, Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona y Director de la revista Annals de Medicina de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.



Gerard Urrútia

CURRICULUM VITAE

FORMACIÓN Y TÍTULOS ACADÉMICOS

- Licenciado en Medicina.
- Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, y máster en Salud Pública por la Universidad de Barcelona.

ACTIVIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

- Trabaja desde hace siete años en el Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Desde su inauguración en diciembre de 1997 trabaja en el Centro Cochrane Iberoamericano (entonces denominado Centro Cochrane Español), preferentemente en el área de las revisiones sistemáticas y de los ensayos clínicos.
- Desde hace 10 años coordina en España el ensayo clínico ATLAS sobre la duración óptima del tamoxifeno como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, que ha conseguido reclutar más de 1.800 pacientes en nuestro país.
- Es también profesor de enfermería comunitaria de la Escuela Universitaria de Enfermería del Hospital de Sant Pau y miembro del Comité Ético de Investigación Clínica del mismo centro.



Pablo Alonso

CURRICULUM VITAE

FORMACIÓN Y TÍTULOS ACADÉMICOS

- Es médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

ACTIVIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

- Trabaja en el Centro Cochrane desde hace seis años donde se encarga de la coordinación de la elaboración e investigación sobre guías de práctica clínica.
- Miembro activo del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), el cual tiene como objetivo mejorar la metodología de los sistemas para la clasificación de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones.
- Actualmente coordina en España el estudio POISE, un ensayo académico que reclutará a 10.000 pacientes y que tiene como objetivo evaluar la eficacia de los betabloqueantes en pacientes de riesgo cardiovascular sometidos a cirugía no cardíaca.
- Es miembro del grupo de Medicina Basada en la Evidencia y del grupo de la mujer, ambos de la Sociedad de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).



Maria Roura

CURRICULUM VITAE

FORMACIÓN Y TÍTULOS ACADÉMICOS

- Licenciada en Periodismo por la Universitat Pompeu Fabra.
- Licenciada en Biología por la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Máster en Comunicación Científica por el Institut d'Educació Continua-UPF.

ACTIVIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL

- Ha trabajado en el Observatorio de la Comunicación Científica investigando sobre la comunicación pública de la ciencia y la tecnología.
- Es colaboradora docente de los Estudios de Ciencias de la Información y Comunicación de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC).
- Actualmente trabaja en el Centro Cochrane Iberoamericano.

LA PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ASPECTOS ÉTICOS

RESUMEN

En este artículo se revisan los aspectos éticos más directamente relacionados con la participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Entre los requisitos previos al inicio del ensayo clínico, se defiende **la existencia de una revisión sistemática** de los ensayos previos relevantes, para conocer qué se ha investigado hasta el momento en este campo y así determinar si alguien está ya llevando a cabo un estudio similar al propuesto y poder rechazar, por redundantes, muchos de los protocolos de ensayos que no van a aportar nada ni a los pacientes participantes ni a la Medicina en general; **el diseño correcto del ensayo clínico** para poder valorar objetivamente la eficacia y seguridad de los tratamientos, procurando que los investigadores diseñen los protocolos de los ensayos con la calidad necesaria para que sea posible obtener estimaciones correctas de esta eficacia y seguridad de los tratamientos en estudio, lo menos sesgadas posible, evitando determinados errores o equivocaciones; **la garantía de que no existe privación de recibir un tratamiento alternativo eficaz**, considerando la existencia de esta garantía en cuanto a la justificación y seguridad del nuevo tratamiento en estudio, y valorando qué terapia recibirá el grupo control, en el caso del diseño más habitual de dos brazos; **el registro prospectivo de los ensayos clínicos**, como requerimiento previo para su autorización y puesta en marcha, ya que ayudaría a minimizar los riesgos conocidos y los daños potenciales derivados de la exposición a intervenciones previamente estudiadas que se han demostrado ineficaces o dañinas; **las garantías locales para llevar a cabo el estudio**, asegurando que los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) valoren la calidad científica y el cumplimiento de los requerimientos éticos y legales de los ensayos clínicos que son sometidos a su aprobación y analicen también la idoneidad del centro donde vayan a realizarse así como la de los investigadores que participarán en el mismo; **y la participación de los pacientes** valorando y mejorando la pertinencia de las actividades científicas, mostrando que algunas asociaciones de pacientes trabajan estrechamente con grupos de investigadores para promover los estudios más adecuados y promueven la implicación del público en la investigación clínica, con el fin de mejorar su priorización, contratación, desarrollo y divulgación.

En el capítulo de requisitos éticos a mantener durante el ensayo clínico, se incide en **la coherencia en las posibles retribuciones o gratificaciones del médico o de los pacientes participantes**, cuya finalidad es incentivar el reclutamiento de pacientes y compensar a los

investigadores por el esfuerzo extra realizado y establecer que los pactos entre investigador y promotor deben ser transparentes, figurando en un documento escrito que debe valorar el comité ético de investigación clínica; en **la información dada sobre el ensayo**, como por ejemplo que la decisión libre y voluntaria de participar en el estudio debe quedar reflejada por escrito en un documento de consentimiento informado, tras conocer la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del estudio; y en **los derechos de los participantes**, asegurando que la aceptación de participar en un ensayo clínico no implica perder ningún derecho ni como pacientes ni como ciudadanos; y como último requisito, en **los riesgos de interrumpir el ensayo clínico antes de tiempo**, monitorizando de manera adecuada y activa todos los efectos adversos que sean consecuencia del tratamiento administrado en un ensayo.

Finalmente, entre los requisitos tras la finalización del ensayo clínico, se reclama **la libertad de publicar el ensayo clínico** independientemente de los resultados, ya que la publicación de los resultados de investigación constituye un imperativo ético ineludible, que en caso de no realizarse constituye una mala práctica científica por omisión de un deber; **que desaparezcan los editores fantasma**, puesto que en una proporción de los ensayos que se publican quienes figuran como autores no cumplen con los requisitos mínimos para poder considerarlos como tales según los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE); que se realicen **declaraciones completas de potenciales conflictos de interés**, para que así los lectores dispongan de todos los elementos necesarios para sacar sus conclusiones; y que **se asegure la disponibilidad de los resultados de un ensayo para actualizar las revisiones sistemáticas**, a fin de incluirlo tras su finalización en la actualización de una revisión previa o en una nueva que se elabore y contribuir de manera eficaz a que se determinen con mayor precisión los verdaderos efectos de la intervención en estudio.

Por último, este artículo concluye que debe existir un compromiso activo por parte de todos y cada uno de los actores involucrados: los investigadores, las instituciones donde éstos trabajan y, en especial, los comités éticos de investigación clínica y la dirección del centro; la Administración y también los pacientes y ciudadanos para que los ensayos clínicos puedan respetar en la práctica y no sólo de forma retórica los principios y requisitos éticos que los justifican.

THE PATIENT PARTICIPATION IN CLINICAL TRIALS

ETHICAL ISSUES

SUMMARY

In this article, the ethical issues that are more directly involved with the patient participation in clinical trials are reviewed. Some of the advocated previous requirements to the beginning of the clinical trial are **the existence of a systematic review**, in order to find out what has been subject of research within the same field to the moment, and thus determine whether somebody is carrying out a similar study to the proposed one and be able to refuse, on reasons of redundancy, many of the trial protocols that are not to provide anything neither to the participant patients nor to the overall medicine; **the proper design of the clinical trial** to objectively assess the treatments' safety and efficacy, boosting the researchers to design the trial protocols with the necessary quality to make possible the fact of getting right estimations of the efficacy and safety of the study treatments, as sharp as possible to avoid certain wrongs or mistakes; **the warranty that it doesn't exist deprivation of receiving an effective alternative treatment**, basing the existence of this warranty on the justification and safety of the new study treatment, and taking under consideration which therapy will receive the control group, in the case of the commonest double-armed design; **the prospective record of the clinical trials**, as a previous requirement to its authorization and carrying out since it would foster the minimization of known risks and potential damages derived from the exposure to previously studied interventions that have been shown to be ineffective or damaging; **the local warranties to carry out the study**, assuring that the Clinical Research Ethics Committees (CREC) assess the scientific quality and the fulfillment of the ethical and legal requirements of the clinical trials under their approval and also analyze the suitability of the centre where they are going to be carried out as well as that of the researchers that will take part in it; **and the patient participation** assessing and improving the properness of the scientific activities, thus showing that some patient associations work closely with groups of researchers to foster the most suitable studies, and the public involvement with the clinical research, in order to improve its prioritization, hiring, development and disclosure. In the chapter embracing the ethical requirements that must be kept during the clinical trial, the focus is **on the coherence regarding the possible rewards of the doctor or the participant patients**, whose aim is that of boosting

the recruitment of patients and compensating the researchers for their extra effort and establishing that the agreements between researchers and promoters must be transparent and found on a written document that must be assessed by the clinical research ethics committee; **on the information provided about the trial**, as for example that the voluntary and free decision of taking part in the study must be reflected through an informed consent document, once apprised of the nature, importance, involvements and risks of the study; and on **the participants' rights**, making sure that the acceptance of taking part in a clinical trial does not imply the loss of any right neither as patients nor as citizens, and as a last requirement, **on the risks of interrupting the clinical trial over schedule**, thus monitoring properly and actively all the side-effects derived from the administered treatment in a trial. Finally, some of the requirements needed after the conclusion of the clinical trial are: **the freedom of publishing a clinical trial**, no matter the results, since the disclosure of the research results is an unavoidable ethical imperative, to such an extent that if not carried out, the scientific practice becomes wrong because of an omission of duty; **the disappearance of the "ghost" editors**, since at a certain amount level, the authors appearing on a proportion of published trials do not suit the minimum requirements to be thought of as such regarding the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); the stating of **full disclosures of potential interest conflicts**, so that the readers may count on every necessary compound to come up to self conclusions; and the **assurance of the availability of the results of a trial to update the systematic reviews**, to be included, after its conclusion, in the updating of a previous review or in a new one and effectively contribute to a sharper determination of the real effects of the study intervention. Finally, this article embraces the idea of an overall active engagement on everyone's behalf: the researchers, the institutions where they work and especially, the clinical research ethics committees and the centre managers; the Administration and also, the patients and citizens, so that the clinical trials can practically and not only theoretically respect the ethical principles and requirements that justify themselves.



LA PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ASPECTOS ÉTICOS

XAVIER BONFILL, GERARD URRUTIA, PABLO ALONSO
Y MARÍA ROURA

*Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (España)*

INTRODUCCIÓN

Un ensayo clínico es un estudio que pone a prueba un medicamento u otra intervención para valorar su eficacia y seguridad. Los ensayos clínicos (EC) constituyen la mejor herramienta de la que disponemos (*gold standard*) para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias, y proporcionan el mayor grado posible de evidencia científica al respecto. Esto es así ya que su diseño -comparación entre grupos, con asignación aleatoria y evaluación objetiva, como rasgos fundamentales- permite minimizar la posibilidad de sesgos o errores sistemáticos asegurando, de esta manera, la validez interna o fiabilidad de los resultados obtenidos. Los EC contribuyen, por tanto, de manera especialmente significativa a incrementar el acervo de conocimiento científico sólido y válido que debe sustentar la práctica clínica^{1, 2, 3}.

El hecho de que los individuos que participan en un ensayo clínico no sepan a priori qué tratamiento recibirán y que ello dependa del azar confiere a este diseño unas características que lo hacen especial por muchas razones. Desde la perspectiva de los pacientes, un ensayo clínico supone un delicado equilibrio entre la oportunidad de contribuir al avance del conocimiento y

el riesgo de participar en un experimento que en algunos casos puede ser inútil y, en el peor, perjudicial. Por ello, a veces se ha difundido la idea de que quienes participan en un ensayo clínico en realidad son 'conejiillos de indias', sacrificados en aras de no se sabe qué. Algunas personas creen que los pacientes participantes en los ensayos clínicos se enfrentan a unos riesgos que no tendrían si fueran tratados sin participar en el ensayo. Otras, en cambio, creen que la participación en un ensayo es beneficiosa y que ello constituye la mejor vía de tener acceso a unos tratamientos más novedosos. La evidencia resultante de algunas revisiones sistemáticas que han evaluado los efectos de la participación en ensayos clínicos, independientemente de los efectos del tratamiento^{4, 5}, apunta a que ser paciente en un EC no está asociado a mayores riesgos que los de quienes no participan en él.

Por todo ello, este artículo pretende revisar cuáles son los retos y requerimientos éticos más importantes que entraña un ensayo clínico para los pacientes a quienes se propone participar en él. Como guión hemos utilizado, adaptándolo, un esquema propuesto por Sackett⁶. Estos aspectos se han agrupado en tres bloques: los previos al inicio del ensayo clínico, los aplicables durante su realización y los posteriores a su finalización.



REQUISITOS ÉTICOS PREVIOS AL INICIO DEL ENSAYO CLÍNICO

Existencia de una revisión sistemática de los ensayos previos relevantes

Un paso previo fundamental antes de decidir la realización de un ensayo clínico es conocer qué se ha investigado hasta el momento en ese campo o tema en concreto. Es más, incluso es preciso determinar si alguien está ya llevando a cabo un estudio similar al propuesto. Si se hiciera así, se podrían rechazar, por redundantes, muchos de los protocolos de ensayos que, por tanto, no van a aportar nada ni a los pacientes participantes ni a la Medicina en general.

El mejor método para realizar correctamente este esfuerzo de evaluar el conocimiento acumulado y las potenciales aportaciones de un nuevo estudio es el de la revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas integran toda la información válida sobre una intervención y proporcionan una base racional para la toma de decisiones bien informadas⁷. Permiten determinar si un tratamiento ya ha sido evaluado suficientemente, así como si los resultados sobre su eficacia son concluyentes o no. Si no existen revisiones previas o son relativamente antiguas, idealmente los autores deberían llevar a cabo una revisión sistemática por sí mismos, pues ello les permitiría conocer en profundidad los potenciales beneficios y riesgos de la intervención, los problemas metodológicos y el diseño de los estudios previos y aumentarían las posibilidades de conseguir financiación en una posible convocatoria de proyectos de investigación.

Además, conocer con detalle la investigación previa llevada a cabo en un determinado campo permite profundizar y diseñar de la manera más adecuada el nuevo protocolo, por ejemplo con relación a la dosis o la duración del tratamiento elegido. Por otra parte, permite actualizar la información sobre las mejores escalas o instrumentos de evaluación que se pueden utilizar en el nuevo estudio. Todo ello supondrá la oportunidad de que una vez terminado el nuevo ensa-

yo éste pueda ser incluido en la actualización o elaboración de una revisión sistemática.

Cuando para el fin mencionado se consulte una determinada revisión sistemática, hay que leerla críticamente, pues como todo estudio de investigación su validez está sujeta a sesgos potenciales^{8,9}. Entre ellos, uno de los más importantes es el sesgo de publicación: es debido a la tendencia a publicar, y por tanto a incluir más frecuentemente en las revisiones, los ensayos con resultados positivos que aquellos que obtienen resultados negativos¹⁰. Asimismo, en ocasiones la estrategia de búsqueda se ha restringido a las publicaciones en inglés, con lo que los autores con resultados negativos y que no dominan este idioma tienden a publicar los resultados negativos en revistas en otros idiomas diferentes.

En el caso de que exista una revisión sistemática, podemos calcular el tamaño muestral necesario, conocido también como *Optimal Information Size*¹¹. De esta manera, a partir de esta estimación y del número de pacientes disponible en los ensayos previos, podemos informarnos de cuántos pacientes sería necesario reclutar en un nuevo estudio para que, si se incluyera en el metaanálisis, los resultados fueran concluyentes de manera prácticamente definitiva. Así se evitarían también numerosos estudios cuyo tamaño muestral es demasiado pequeño para que sus datos, una vez combinados con los anteriores, puedan ser suficientemente determinantes.

Diseño correcto del ensayo clínico para poder valorar objetivamente la eficacia y seguridad de los tratamientos

Habitualmente y salvo algunas excepciones, las intervenciones terapéuticas tienen efectos modestos. Por tanto, las comparaciones, con placebo o con otros tratamientos para detectarlos, deben ser muy rigurosas y lo menos sesgadas posible. Para ello, es importante evitar ciertos peligros que pueden confundir de manera sistemática el verdadero efecto que se pretende



detectar. En consecuencia, es deber de los investigadores que los protocolos de los ensayos sean diseñados con la calidad necesaria para que sea posible obtener estimaciones correctas de la eficacia y seguridad de los tratamientos en estudio. No hacerlo así significa faltar a la responsabilidad contraída con los pacientes, pues éstos nunca aceptarían participar en un estudio que no tenga el máximo compromiso de evitar posibles errores o equivocaciones. Se han resumido en la tabla 1 los principales errores sistemáticos que se pueden producir en los ensayos clínicos. Si las comparaciones están sesgadas, ello podría inducir a conclusiones equivocadas, tanto a asumir que un tratamiento es eficaz cuando no lo es o es incluso perjudicial, como a creer que un tratamiento es inútil cuando en realidad es beneficioso.

Garantizar que no existe privación de recibir un tratamiento alternativo eficaz

La participación de un paciente en un ensayo clínico comporta no sólo considerar si existen suficientes garantías en cuanto a la justificación y seguridad del nuevo tratamiento en estudio, sino también valorar qué terapia recibirá el grupo control, es decir, la mitad de los sujetos participantes en el caso del diseño más habitual de dos brazos. Si se ha previsto que esta intervención control sea el placebo o bien no administrar ningún tratamiento activo, ello quiere decir que no existen terapias con suficiente eficacia establecida para la enfermedad

o dolencia en cuestión, pues en caso contrario estaríamos privando a la mitad de los pacientes de recibir un tratamiento útil. Nuevamente, aquella eficacia debe estar refrendada por una revisión sistemática o algún ensayo clínico de suficiente calidad o, en su defecto, por una evidencia no experimental incontrovertible.

En algunos casos, incluso no existiendo ningún tratamiento de eficacia establecida, tampoco está justificado que el grupo control reciba un placebo. Sería el caso de los ensayos en los que se compara un medicamento de los llamados “*me-too*” (de la misma clase que otro ya reconocido pero que necesita de un ensayo clínico para conseguir su autorización) con un placebo, en lugar de hacer la comparación con el tratamiento de referencia. A menudo se justifica hacerlo así porque se trata de dolencias poco graves (p. ej., el acné) o por asumir que las potenciales consecuencias negativas serían pequeñas (p. ej., en casos de depresión no grave), en comparación con la mayor complejidad que implica un diseño (llamado “*head to head*”) con dos tratamientos activos. En general, este tipo de propuestas “*me-too*” se pueden calificar como pseudocientíficas, pues lo que interesa a los pacientes y a sus médicos es conocer si el nuevo tratamiento es superior o inferior al establecido en cuanto a eficacia, seguridad, coste o comodidad y ello solamente se puede dilucidar con un ensayo “*head to head*”. En el campo del tratamiento de la osteoporosis se pueden encontrar numerosos ejemplos de esta poco deseable situación^{12, 13}.

TABLA 1. SESGOS QUE POTENCIALMENTE PUEDEN SER MÁS IMPORTANTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS³

Tipo de sesgo	Características
Sesgo de selección	Diferencias sistemáticas en los grupos de comparación.
Sesgo de realización	Diferencias sistemáticas en la atención médica o sanitaria que se proporciona a los participantes en los distintos grupos de comparación, aparte de los tratamientos en estudio.
Sesgo de desgaste	Diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación en cuanto a la pérdida de participantes durante el estudio.
Sesgo de detección	Diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación en la evaluación de los resultados.



Registrar prospectivamente los ensayos clínicos

Un aspecto controvertido, objeto de una creciente atención y debate, es el registro prospectivo de los ensayos clínicos como requerimiento previo para su autorización y puesta en marcha. Aunque la legislación europea actual que regula la realización de ensayos clínicos exige el registro previo de los ensayos clínicos en una base de datos, este requerimiento cumple una función fundamentalmente administrativa. Al no ser públicamente accesibles, estos registros no contribuyen a garantizar la necesaria transparencia en la realización y difusión de sus resultados, de modo que así se preserve la integridad ética y científica de la investigación biomédica. Se han esgrimido varias razones para defender la necesidad de tales registros públicos, tanto éticas como científicas. Entre las primeras, estaría el argumento de que ayudarían a garantizar el acceso a una información completa y fiable tanto de las características del estudio como de sus resultados, garantía sin la cual no sería ético realizar investigación en humanos. Tanto los participantes, como los proveedores, investigadores, comités éticos y patrocinadores deben poder tener acceso a información válida de las investigaciones en las que han participado, así como también a otras investigaciones en curso, ya que el acceso a información no sesgada contribuye a difundir globalmente el conocimiento, lo que constituye un bien público. Entre las razones científicas, el acceso público a la información de los protocolos y resultados de los ensayos clínicos ayudaría a minimizar los riesgos conocidos y los potenciales daños derivados de la exposición a intervenciones previamente estudiadas que se han demostrado inefectivas o dañinas. Además, podría acelerarse la investigación al hacer disponibles los resultados de experiencias previas con las mismas intervenciones.

Entre las diversas iniciativas existentes a favor del registro global de ensayos clínicos en bases de datos públicamente accesibles destaca la denominada Declaración de Ottawa¹⁴ (*Ottawa*

Statement) (<http://ottawagroup.ohri.ca>), adoptada de forma individual o institucional por numerosas organizaciones científicas internacionales. Aunque existe un consenso cada vez más amplio alrededor de los principios que la sustentan, el acuerdo es todavía limitado en cuanto a su operatividad (cómo hacerlo y qué información del protocolo y los resultados deben proporcionarse), entre otras razones por cuestiones relacionadas con la propiedad y confidencialidad de la información y la protección de los intereses de la industria. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una plataforma internacional para el registro público de EC como iniciativa para unificar las múltiples bases de datos, supervisada por este organismo internacional¹⁵.

El centro y los investigadores deben reunir suficientes condiciones para llevar a cabo el estudio

Una de las funciones que los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) tienen encomendada, además de valorar la calidad científica y el cumplimiento de los requerimientos éticos y legales de los ensayos clínicos que son sometidos a su aprobación, es también la de valorar la idoneidad del centro donde vayan a realizarse, así como de los investigadores que participarán en el mismo. Numerosos CEIC disponen de impresos normalizados donde se certifica, habitualmente mediante la firma del jefe de servicio implicado, que el Centro reúne las condiciones adecuadas y que los investigadores poseen la capacidad técnica o experiencia suficiente para llevar a cabo el estudio. Siendo estos aspectos importantes, a menudo existe la impresión de que no se hace lo suficiente para valorar de forma adecuada este importante asunto. Muy a menudo, la principal amenaza para la viabilidad del estudio no son los medios disponibles ni la experiencia clínica de los investigadores del Centro (en los estudios sobre tratamientos no farmacológicos, la experiencia previa sería un factor determinante), sino otros aspectos como



la disponibilidad de tiempo o el compromiso que se requiere para llevarlo a cabo con suficientes garantías en el plazo y condiciones establecidas.

No es infrecuente que los investigadores tengan en marcha varios estudios de forma simultánea que compiten entre sí y que, si no disponen de los medios de apoyo adecuados (por ejemplo, *data manager*), pueden interferir seriamente en su desarrollo. Otras veces, la motivación para participar en los estudios es muy variable (por ejemplo, por un incentivo económico o por compromiso), lo que hace que el interés y dedicación no sean siempre los idóneos a lo largo de todo el estudio. Cuando esto ocurre, el reclutamiento previsto puede verse alterado, o la calidad de los datos registrados disminuida (llevando incluso a invalidar datos), todo lo cual compromete el éxito del estudio, ya sea porque éste se prolonga de forma innecesaria en el tiempo, se suspende, o bien porque la calidad de la información finalmente disponible no es óptima. En resumen, el estudio no alcanza su objetivo, incumpléndose de ese modo las expectativas creadas a los pacientes.

Participación de los pacientes valorando y mejorando la pertinencia de la investigación

Frecuentemente, la investigación clínica no está diseñada a partir de las necesidades de los pacientes y de la población en general, sino de otros objetivos o intereses. La consecuencia de esta desviación es que se realizan una infinidad de estudios que investigan aspectos triviales de la salud y reducen la capacidad para hacer otros que, aun sin interés comercial, son de gran relevancia para los pacientes y los servicios sanitarios.

Entre los varios actores en el escenario de la investigación, los pacientes probablemente son siempre quienes tengan los intereses menos espureos a la hora de promover los ensayos clínicos. Por ello, progresivamente algunas asociaciones de pacientes trabajan estrechamente con grupos de investigadores para promover los

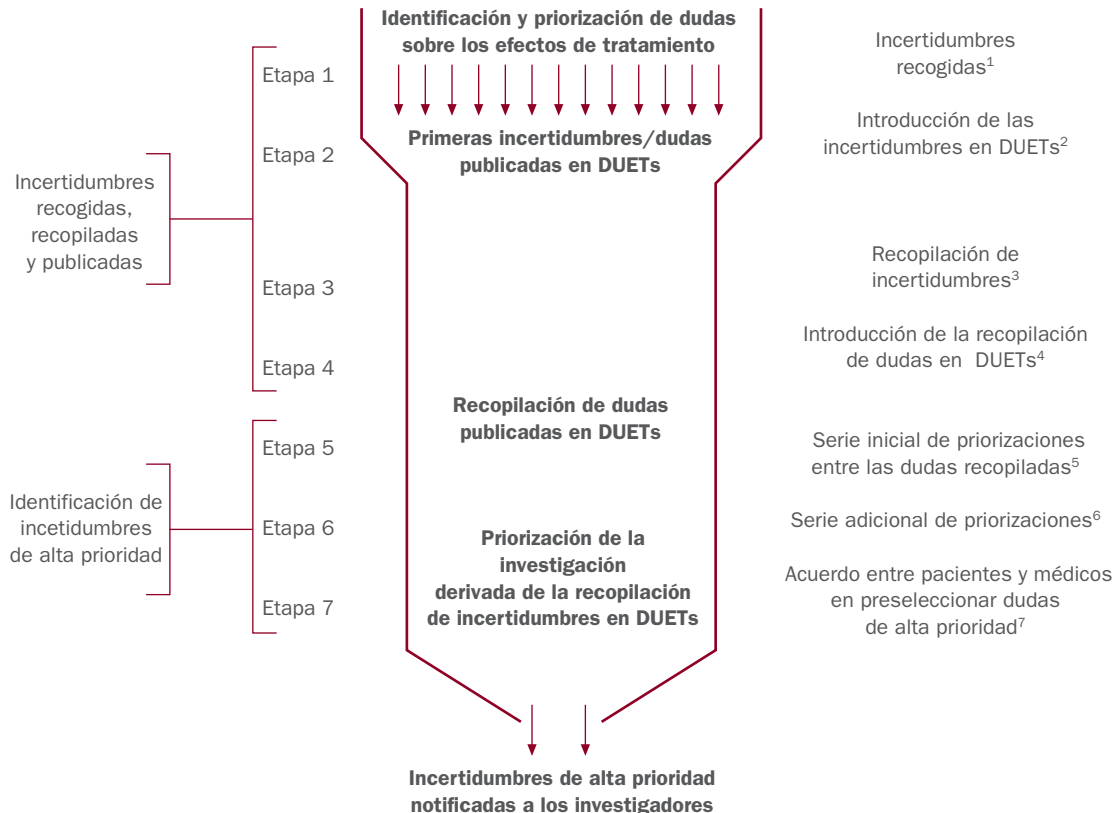
estudios más pertinentes. Por ejemplo, como fruto de esta estrategia, se diseñó un ensayo para valorar los efectos del sulfato de magnesio en la pre-eclampsia grave, un tratamiento potencialmente eficaz pero sin interés comercial.

Los investigadores y quienes financian la investigación deben tener en cuenta que una de las precondiciones para que los pacientes participen activamente en el diseño de los ensayos es que éstos cumplan otros requisitos ya mencionados, como el de calidad, transparencia, etc. Si se dan estas garantías, las contribuciones de los pacientes pueden ser muy útiles en diversos aspectos del diseño, pero sobre todo a la hora de identificar intervenciones terapéuticas que necesitan ser evaluadas y en la selección de los desenlaces clínicos a considerar como más relevantes. Asimismo, pueden estimular el reclutamiento activo de otros pacientes.

Una iniciativa pionera en este campo es INVOLVE¹⁶, organización británica que se creó para promover la implicación del público en la investigación clínica, con el fin de mejorar su priorización, contratación, desarrollo y divulgación. Consideran que con el término “público” incluyen a los pacientes y potenciales pacientes, a las personas que utilizan los servicios sanitarios y sociales, a los cuidadores ocasionales, a los familiares y tutores, a la población diana de los diversos programas sanitarios y sociales, a los damnificados por alguna sustancia o producto tóxico y a las organizaciones de pacientes y consumidores (<http://www.invo.org.uk>).

Otra reciente iniciativa en el mismo sentido es la James Lind Alliance¹⁷, cuyo objetivo es identificar las lagunas en el conocimiento sobre los efectos de los tratamientos (<http://www.lindalliance.org>). Esta información ayudaría a que aquellos que financian la investigación en salud sean conscientes de lo que realmente importa a los pacientes y a los médicos. La James Lind Alliance pretende tener activa la base de datos DUETs¹⁸ (The Database of Uncertainties about the Effects of Treatment) con la información resultante de este proceso de consulta interactivo y compartido para identificar cuestiones que no están respondidas por las revisiones siste-

Figura 1. Proceso de creación de un DUET(18)



1, 2. Fenton M, Timini H, Chalmers I (2006). Development of the Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs): a resource to help prioritise new research.

2, 3. Gelder et al. (2006).

5, 6, 7. Crowe S (2006). Priority Setting approaches for James Lind Alliance (JLA) Working Partnership.

máticas existentes. En la figura 1 se ilustra el proceso de creación de uno de estos DUETs y en la tabla 2 se detalla un ejemplo referido al asma.

REQUISITOS ÉTICOS DURANTE EL ENSAYO CLÍNICO

Coherencia en las posibles retribuciones o gratificaciones a los pacientes participantes en los ensayos

La legislación prevé la posibilidad de compensación económica a los pacientes que participan

en ensayos clínicos, especialmente cuando su participación no derivará en un potencial beneficio directo para ellos (típicamente, el caso de los voluntarios sanos en estudios fase I). Aunque la ley establece que “la cuantía de esta compensación debe estar en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso debe ser tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico”, resulta obvio que el interés económico es la principal motivación para la participación¹⁹. En los casos en los que se deriva un potencial beneficio directo para los participantes, la legislación vigente establece que “la



TABLA 2. Ejemplo DUETs sobre las 10 incertidumbres sobre el asma*

1a. ¿Cuáles son los efectos adversos asociados con el uso a largo plazo de broncodilatadores de corta y larga acción, esteroides inhalados y orales, y terapias combinadas y aditivas en adultos?
1b. ¿Cuáles son los efectos adversos asociados con el uso a largo plazo de broncodilatadores de corta y larga acción, esteroides inhalados y orales, y terapias combinadas y aditivas en niños?
2. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para tratar el asma que se presenta junto a otros problemas de salud?
3. ¿Cuál es la clave del éxito del autocuidado para una persona con asma?
4. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para educar a las personas con asma y a los profesionales de la salud acerca de cómo manejar los efectos adversos de los tratamientos con fármacos?
5. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para tratar los desencadenantes del asma?
6. ¿Cuál es el papel de las terapias complementarias en el tratamiento del asma?
7. ¿Cuáles son los beneficios de los ejercicios respiratorios en la terapia del asma?
8. ¿Qué tipo de paciente (niño y adulto) y de profesional educador de salud es más efectivo para conseguir el control del asma?
9. ¿Qué estrategia es la más efectiva para manejar las consultas y el control del asma en gente joven?
10. ¿Qué intervenciones psicológicas son efectivas para tratar a los adultos con asma?

*James Lind Alliance¹⁷.

compensación debe limitarse al reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad ocasionadas por la participación en el estudio”²⁰.

Algunos autores han defendido que el pago a los pacientes no es ético, entre otras razones, porque el incentivo económico podría comprometer la voluntariedad de la decisión acerca de la participación en un ensayo clínico, o también podría anular el deseo de querer explorar los beneficios y riesgos del estudio. También se ha señalado la posibilidad de que los pacientes puedan ocultar información relevante que pudiera invalidarles como participantes, asumiendo riesgos inaceptables.

No obstante, en algunas circunstancias en las que el reclutamiento resulta difícil (por ejemplo, patologías poco frecuentes) la retribución de los pacientes podría considerarse legítima. Incluso es habitual la utilización de anuncios en prensa o por medio de Internet invitando a la participación en el estudio. Es en el contexto de la medicina privada, como en los Estados Unidos, donde este asunto plantea serias cuestiones éticas, en la medida en que los incentivos que se ofrecen a los pacientes en ocasiones pueden considerarse coercitivos^{21, 22}.

Algunos autores, por el contrario, opinan que este riesgo de una influencia indebida no existe, si se dan garantías de que los comités éticos de investigación clínica que han aprobado el estudio han evaluado en profundidad el equilibrio entre los riesgos y beneficios del estudio y han llegado a la conclusión de que éste es aceptable. De ser así, el hecho de que exista una compensación a los pacientes por su participación no modificaría la justificación ética del estudio, pues de lo contrario tal estudio no debería haberse aprobado²³. Por otra parte, se han realizado estudios que han intentado comprobar hasta qué punto la existencia de una compensación económica, y su cuantía, altera la percepción de los riesgos por parte de los pacientes, sin que se haya encontrado una evidencia al respecto²⁴.

En países como los EEUU no existen impedimentos legales ni tampoco barreras culturales para aceptar el pago a los pacientes y se han desarrollado diversos modelos de remuneración. No obstante, la legislación española vigente no es muy flexible al respecto, y contempla sólo la posibilidad de retribución como reintegro por pérdida de productividad derivada de la participación en el estudio. Algunos autores propo-



nen que se revise la interpretación que actualmente se da en España de los principios de justicia y de respeto a la persona, así como la necesidad de llegar a un consenso que permita establecer nuevos modelos de retribución más justos y eficientes²³.

Transparencia en las posibles retribuciones o gratificaciones del médico que realiza el ensayo clínico

Habitualmente, en los estudios promovidos por la industria farmacéutica los investigadores reciben una compensación económica por su participación en el ensayo clínico, más frecuentemente una cantidad fija establecida de antemano por cada paciente reclutado y/o completado. En ese caso, los pactos establecidos entre investigador y promotor deben ser transparentes, figurando en un documento escrito que debe valorar el comité ético de investigación clínica. La finalidad de esta retribución es esencialmente doble: incentivar el reclutamiento de pacientes y compensar a los investigadores por el esfuerzo extra realizado, ya que habitualmente la realización de un ensayo clínico comporta un registro más exhaustivo de datos y/o la realización de un mayor número de visitas o de exploraciones más detalladas de las que se llevaría a cabo en el contexto de la práctica clínica habitual.

Sin embargo, algunos autores han cuestionado la ética de esta práctica habitual, especialmente cuando se trata de estudios realizados en el contexto del sistema nacional de salud²⁵. Algunas de las razones esgrimidas son que el cuidado de los pacientes que no participan en el estudio puede verse alterada al priorizarse la atención de aquellos que sí participan. Además, la existencia de un incentivo económico puede conllevar una distorsión del proceso de consentimiento informado, al querer asegurar a toda costa la participación de los pacientes. Así, el investigador podría verse tentado a persuadir, cuando no a presionar, a los pacientes presentándoles una información parcial o tendenciosa.

En este caso, el incentivo económico impulsaría al investigador a actuar en contra de sus obligaciones fiduciarias para con sus pacientes, quienes confían en que éste actúa en defensa de sus mejores intereses.

Algunas opiniones han apuntado que, cuando los incentivos ofrecidos a los investigadores son excesivos, se podría estar promoviendo la investigación más irrelevante, erosionándose de este modo la confianza del público en la investigación clínica. Además, se podría estar estimulando el reclutamiento irregular de pacientes que no cumplen estrictamente con los criterios de selección (por ejemplo, reclutando pacientes de mayor riesgo), o la falsificación de datos (por ejemplo, de datos *missing*). En algunas otras ocasiones, estos incentivos simplemente buscan promover la prescripción farmacéutica encubierta bajo la excusa de estudios de post-comercialización²⁶.

La información dada a los pacientes participantes en un ensayo debe ser clara y equilibrada

La legislación que regula la realización de ensayos clínicos, haciéndose eco de las pautas establecidas en las principales declaraciones, consensos y directrices que tratan de proteger los derechos humanos y la dignidad de los pacientes participantes en investigación biomédica, establece la obligatoriedad de informar debidamente a los participantes en ensayos clínicos. Su decisión libre y voluntaria de participar en el estudio debe quedar reflejada por escrito en un documento de consentimiento informado, tras haber sido informado debidamente acerca de la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del estudio. Esta información debe quedar reflejada en un documento, redactado en términos claros y comprensibles, que ha de estar disponible para los participantes. En situaciones especiales (menores de edad o adultos incapacitados), la ley establece los criterios y mecanismos para la obtención del consentimiento informado por parte de un representante legal autorizado.



La finalidad del consentimiento informado es garantizar el respeto de las personas, es decir, reconocer su autonomía así como proteger a aquéllas que tienen su autonomía disminuida. La propia legislación establece que los individuos participantes en un ensayo clínico deben haber entendido la información que se les proporciona, tanto acerca de los objetivos, riesgos e inconvenientes, condiciones en las que se llevará a cabo el estudio, así como de los derechos que les asisten.

En resumen, los investigadores deben explicar a los pacientes, en términos que ellos puedan comprender, todo aquello que se supone pueda influir en su decisión de aceptar o rechazar una invitación para participar en el estudio. Se les debe contar quién hará qué, dónde y cuándo, así como las previsiones de beneficios y daños a corto y largo plazo. Además, se les debe facilitar el tiempo necesario para, si lo desean, poder meditar o consultar su decisión.

Sin embargo, la aplicación práctica del consentimiento informado en los términos que establece la ley resulta compleja, como han señalado diversos autores²⁷⁻³⁰. Éste debe entenderse como un proceso gradual que se realiza en el seno de una relación médico-paciente, y no meramente como un trámite consistente en la entrega de un documento escrito y la obtención de una firma. Se han investigado diversos métodos para la obtención del consentimiento informado, sin que exista consenso acerca de cuál es el mejor de ellos³¹⁻³³. En ocasiones, el investigador se limita a cumplir el trámite entregando un documento escrito, sin garantizar que el paciente haya comprendido adecuadamente la información que se le proporciona³⁴⁻³⁸. La falta de tiempo para informar y dialogar con el paciente, o los conflictos de interés por parte del investigador, entre otras posibles razones, conducen a una vulneración del principio de autonomía del paciente que participa en un ensayo clínico.

Si bien los comités éticos de investigación clínica tienen la potestad de valorar la calidad de la información escrita que se proporcionará a los pacientes (contenidos, estructura, legibili-

dad, etc.), su capacidad operativa para supervisar y garantizar que el proceso de información se haya llevado adecuadamente es escasa o nula. Son pocos los estudios llevados a cabo en nuestro medio que hayan evaluado la calidad del proceso, habitualmente centrados en los aspectos más formales. Estos estudios muestran que existen importantes deficiencias en la legibilidad de los documentos de consentimiento informado³⁴⁻³⁸, lo que lleva a cuestionar la validez misma de todo el proceso.

A veces, la información proporcionada es excesiva y/o de difícil comprensión, de manera que es recomendable su simplificación. En otras, se omiten informaciones relevantes para el paciente, o bien se presentan de una forma ambigua, cuando no inexacta, que necesitan de mayor explicitación. De forma especial, cuando el ensayo clínico carece de relevancia clínica y su realización obedece a otro tipo de razones (marketing), es importante que el paciente conozca esa circunstancia para que pueda decidir con fundamento acerca de su participación.

Derechos de los pacientes participantes en los ensayos

Una vez los pacientes han aceptado participar en un ensayo clínico, es preciso asegurar que con tal decisión no pierden ningún derecho ni como pacientes ni como ciudadanos. Deben saber que podrán abandonar el estudio en cualquier momento, incluso si declinan justificar tal decisión, y que en ningún momento ello repercutirá en su acceso a una atención médica de calidad. Tanto si continúan en el estudio como si no, debe garantizarse su anonimato en cualquier informe público o artículo que se elabore.

En España, estos aspectos y todos los referentes a los ensayos clínicos con medicamentos están regulados mediante el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero del Ministerio de Sanidad y Consumo³⁹. En la tabla 3 se detallan los aspectos más importantes de este decreto para la protección de los pacientes.

**TABLA 3. Referencias a los postulados éticos y a la protección de los pacientes participantes en los EC en el Real Decreto 223/200439**

“Sólo se podrán realizar EC ...cuando hayan considerado que los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad justifican los riesgos; asimismo, sólo podrá proseguir si se supervisa permanentemente el cumplimiento de este criterio” (art. 3.1).

“Se deberá salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y la protección de sus datos” (art. 3.2).

“Sólo se podrán realizar EC cuando se cumplan los requisitos: ...c) Que los riesgos e inconvenientes previsibles para los sujetos del ensayo se hayan ponderado con respecto a los beneficios previsibles para cada sujeto del ensayo y futuros pacientes” (art 3.3).

“Con el fin de garantizar una protección óptima de la salud y los derechos de los sujetos no se podrán llevar a cabo investigaciones obsoletas o repetitivas” (art 3.4).

“El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del paciente” (art 3.5).

“Sólo podrá realizarse un EC con medicamentos en investigación si, previamente, se ha concertado un seguro u otra garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiera de realizarse” (art 8.1).

“El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad o de la garantía financiera” (art 8.2).

“Si se dieran circunstancias que pudieran poner en peligro la seguridad de los sujetos, el promotor y el investigador adoptarán las medidas urgentes oportunas para proteger a los sujetos de cualquier riesgo inmediato” (art. 25.1).

Identificación y actuación en caso de efectos adversos de los tratamientos

Es importante que los efectos adversos que sean consecuencia del tratamiento administrado en un ensayo sean monitorizados adecuada y activamente. A menudo estos efectos son conocidos y es relativamente sencillo estar alerta y prevenidos ante su potencial aparición. No obstante, en la mayoría de las ocasiones los efectos adversos no son tan familiares para los investigadores y, por ello, todos los ensayos deben contar con mecanismos para la recogida y análisis de los efectos adversos que tengan lugar, lo cual debería constar claramente detallado en el protocolo del estudio. Asimismo, se debe tratar a los pacientes de manera adecuada y sin dilación según cada caso⁶.

En caso de efectos adversos graves e inesperados, éstos deben ser comunicados inmediatamente a las autoridades sanitarias (en España, la Agencia Española del Medicamento) y por ello, el protocolo del ensayo debería contar también con un mecanismo explícito de notificación inmediata cuando uno de estos efectos tiene lugar. Los investigadores deben determinar si la frecuencia con la que se observan es mayor de

la que sería razonable esperar por puro azar y valorar si es necesario plantear la finalización del estudio⁶.

No interrumpir el ensayo clínico antes de tiempo sin una causa justificada

La mayoría de los estudios incluyen a todos los pacientes que tenían previsto y terminan su realización según el diseño original del protocolo. No obstante, en ocasiones, algunos de ellos pueden mostrar resultados beneficiosos, inútiles o perjudiciales durante su realización, ya sea en la fase de reclutamiento o en el periodo de tratamiento y seguimiento. En estos casos, a veces los investigadores deciden interrumpir el ensayo antes de lo previsto.

Si quienes posteriormente leen los resultados de uno de estos estudios no tienen claras las razones y las circunstancias por las que se interrumpió, pueden estar siendo mal informados (o incluso desinformados), ya que el efecto observado podría haberse debido simplemente al azar. Por ello, el diseño de un ensayo debe incluir en su sección de análisis unas reglas estadísticas claras, con responsabilidades bien



definidas (idealmente a cargo de un comité independiente) para detener el estudio en caso de que sea necesario. Las características que deberán valorarse al interpretar un estudio en esta situación incluyen la plausibilidad del efecto observado, el tamaño muestral previsto, el número de análisis intermedios llevados a cabo antes de parar el estudio, los métodos estadísticos para monitorizar el estudio y para ajustar los estimadores, los valores de probabilidad y los intervalos de confianza de los análisis intermedios.

En el caso de interrumpir un estudio por sospechar daños no esperados de los tratamientos, se consigue evitar que otros pacientes se expongan a unas terapias ineficaces o potencialmente dañinas. En el otro extremo, en el caso de finalización debido a un potencial beneficio (superioridad) de la intervención evaluada, ello puede suponer la identificación, aprobación y diseminación de terapias potencialmente eficaces, con lo cual se consigue beneficiar antes a otros pacientes. Sin embargo, existe evidencia empírica de que los ensayos finalizados antes de tiempo por razones de un aparente beneficio pueden ofrecer erróneamente unos resultados excesivamente optimistas⁴⁰. Una revisión sistemática de la prevalencia y características de este tipo de estudios puso de manifiesto que están aumentando en los últimos años, que a menudo no incluyen la información necesaria sobre la decisión que llevó a interrumpirlos y que muestran efectos beneficiosos poco plausibles con reducciones relativas del riesgo cercanas al 50%. Estos efectos tan improbables fueron más frecuentes cuando el número de eventos era pequeño.

En general, no existen razones para detener un estudio antes de lo previsto aparte de la evidencia clara e incontrovertible de superioridad, no inferioridad, daño o inutilidad. La finalización de un estudio por otras razones hace un flaco favor a los participantes, los trata como objetos y los continúa dejando sin respuesta para la pregunta de investigación en cuya resolución decidieron colaborar. Los múltiples ejemplos en la literatura de este tipo de situaciones

revelan que son debidas principalmente a puras razones de mercado⁴¹.

REQUISITOS ÉTICOS TRAS FINALIZAR EL ENSAYO CLÍNICO

Libertad de publicar el ensayo clínico independientemente de los resultados

La no publicación de los resultados tiene tal implicación que las regulaciones legales deben tenerlo en cuenta. Son varias las razones que se pueden esgrimir en el sentido de que la publicación de los resultados de investigación constituye un imperativo ético ineludible, que en caso de no cumplirlo constituye una mala práctica científica por omisión de un deber, ya que los sujetos deciden dar su consentimiento para participar en un EC -aceptando voluntariamente sus riesgos potenciales y molestias inherentes- entendiendo que del mismo se derivará algún tipo de beneficio social. Para ser honestos con los pacientes, se debería poder asegurarles que los datos serán analizados sin sesgos y que los hallazgos serán puestos a dominio público y, por tanto, disponibles para posibles interesados, lectores o revisores. Tanto los propios investigadores como los comités éticos tienen el deber y el poder para hacer posible este compromiso⁴². Como algunos autores han afirmado, la garantía de publicación de los resultados de los EC debería ser considerada como un paso importante e ineludible para prevenir la violación de la dignidad humana de los sujetos participantes en la investigación biomédica⁶.

Asimismo, la publicación de los resultados de los EC constituye tanto una prueba de la conducta ética del investigador como una medida indirecta del rigor de los comités éticos que los han aprobado y de las instituciones que éstos representan. Los comités éticos deberían insistir, pues, en la necesidad de que exista una intención manifiesta y explícita de publicar todos los estudios experimentales realizados con seres humanos, cualquiera que sea la dirección que tomen sus resultados, y comprobar



posteriormente que este compromiso en efecto se ha cumplido.

Controlar la publicación del ensayo clínico por editores fantasma

A veces los investigadores, aunque figuren como tales en los ensayos clínicos, en realidad son figuras interpuestas, testaferros contratados por los promotores para poder realizar el estudio en un determinado centro. Pues bien, en una proporción no desdeñable de los ensayos que se publican quienes figuran como autores tampoco cumplen con los requisitos mínimos para poder considerarlos como tales según los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE)⁴³. Nuevamente, en estos casos los promotores han contratado a un editor “fantasma” para que redacte el manuscrito y cuya contribución, de forma sibilina, se oculta en el mismo. En este sentido, por tanto, no es sorprendente que estos editores tengan una inclinación natural a contentar los intereses de quienes les han hecho el encargo, a menudo alejados de los estándares de la buena práctica científica. Asimismo, en la misma escala pseudofraudulenta, podríamos colocar a los colegas y amigos del autor que, aun sin haber realizado ninguna contribución relevante al texto, pueden aparecer tranquilamente como coautores del artículo.

Declaración de potenciales conflictos de interés

Cada vez es más frecuente en las publicaciones científicas de los ensayos clínicos y de otros documentos, como por ejemplo las guías de práctica clínica, que se hagan explícitas las actividades de los investigadores que puedan suponer un potencial conflicto de interés. La credibilidad de los resultados y conclusiones de la investigación se ve seriamente mermada en los casos en que estas actividades y su declaración no se llevan a cabo de manera detallada y transparente. El caso de las guías de práctica clínica

y los documentos de consenso es uno de los más estudiados, con ejemplos de claros e importantes conflictos de interés de los investigadores tanto para la redefinición de enfermedades, como en el caso de la disfunción sexual femenina⁴⁴ o de la osteoporosis^{12, 13}, como la formulación de recomendaciones⁴⁵, aunque ello se extiende incluso hasta la aprobación de nuevas indicaciones de determinados fármacos⁴⁶.

Dado que la credibilidad de la investigación y su publicación posterior están seriamente cuestionadas, es fundamental que la publicación de un ensayo recoja de manera explícita⁴⁷ la declaración de todas las actividades de los autores que puedan suponer un potencial conflicto de interés. De esta manera, los lectores dispondrán de todos los elementos necesarios para sacar sus conclusiones.

Los resultados de un ensayo deben estar disponibles para actualizar revisiones sistemáticas relevantes

Tal como se ha comentado previamente, cada ensayo es una pieza más dentro de la evidencia acumulada sobre una determinada intervención. Las revisiones sistemáticas sintetizan todos los estudios disponibles y los evalúan críticamente para que se pueda consultar la mejor evidencia disponible en un solo documento. Tras la realización de un estudio, si se ha publicado y se respetaron en su diseño y ejecución los requisitos metodológicos básicos, aquel tendrá muchas probabilidades de que sea incluido en la actualización de una revisión sistemática previa o en una nueva que se elabore. De esta manera el ensayo contribuirá, de manera eficaz, a que se determinen con mayor precisión los verdaderos efectos de la intervención en estudio.

A veces, los autores de una revisión pretenden profundizar más allá de lo que permite el análisis de los datos agregados de los ensayos que han sido publicados en los artículos. Por ello, entran en contacto con los autores de los ensayos incluidos en la revisión para que les faciliten aclaraciones o detalles de su estudio o,



incluso, la correspondiente base de datos de los pacientes (obviamente, sin ningún dato de identificación personal). De esta manera, pueden llevar a cabo análisis estadísticos más sofisticados (los llamados metaanálisis con datos individuales) para aumentar la precisión o potencia de las estimaciones o para realizar análisis de subgrupos. Parecería lógico que los autores de los ensayos clínicos no solamente no se negaran a facilitar estos datos, sino que lo hicieran de buen grado y convencidos, con las oportunas garantías, de que con ello contribuyen a mejorar el impacto y la calidad de su investigación. Nuevamente, los pacientes de quienes se han obtenido los datos del ensayo estarían plenamente de acuerdo en que éstos sean de la mayor utilidad posible, pues esta voluntad de contribución al conocimiento universal es la que les llevó a aceptar su participación en el estudio cuando se lo propusieron.

CONCLUSIONES

Para que los ensayos clínicos puedan respetar en la práctica y no sólo de forma retórica los principios y requisitos éticos que los justifican, debe existir un compromiso activo por parte de todos y cada uno de los actores involucrados: los investigadores, en primer lugar y también los promotores; las instituciones donde éstos trabajan y, en especial, los comités éticos de investigación clínica y la dirección del centro; la Administración y también los pacientes y ciudadanos. Éstos deberían asumir un rol central para convertir la investigación clínica en el potente instrumento que puede ayudar a mejorar la salud colectiva y así evitar muchas de sus desviaciones actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002; 359: 515-19.
2. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological

quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-412.

3. Higgins J, Green S (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 [updated September 2006]. En: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Chichester: Wiley. Updated quarterly.
4. Kunz R, Vist G, Oxman A. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2): MR000012.
5. Vist G, Hagen K, Devereaux P, Bryant D, Kristoffersen D, Oxman A. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2): MR000009.
6. Sackett DL. The tactics of performing therapeutic trials. En: Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P (ed). *Clinical epidemiology. How to do clinical practice research*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 66-173.
7. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309:597-9
8. Guyatt G, Rennie D. (ed.) *Guías para usuarios de literatura médica. Manual para la práctica clínica basada en la evidencia*. Grupo Ars XXI de Comunicación, S.A. - American Medical Association: Barcelona, 2004
9. Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanálisis (QUORUM). *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 32-7.
10. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 107-15.
11. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 1997 Dec; 18(6): 580-93; discussion 661-6.
12. Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472.
13. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
14. Ottawa Statement. Disponible en: <http://www.otawagroup.ohri.ca>
15. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en: <http://www.who.int/ictip/en>
16. INVOLVE. Disponible en: <http://www.invo.org.uk>



17. James Lind Alliance. Disponible en: <http://www.lindalliance.org>
18. DUETs. The Database of Uncertainties about the Effects of Treatment. Disponible en: <http://www.duets.nhs.uk/>
19. Wartosky M. On doing it for Money. In: Research Involving Prisoners: Report and Recommendations. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Washington, DC: US. Dept of Health, Education, and Welfare, 1976.
20. McNeil P. Paying people to participate in research: why not? *Bioethics* 1997; 11: 390-6.
21. Grady C, Dickert N, Jawetz T, Gensler G, Emanuel E. An analysis of U.S. practices of paying research participants. *Contemp Clin Trials* 2005 Jun; 26(3): 365-75. Epub 2005 Mar 28.
22. Dickert N, Emanuel E, Grady C. Paying research subjects: an analysis of current policies. *Ann Intern Med* 2002 Mar 5; 136(5): 368-73.
23. Dal-Ré R, Carné X. ¿Los participantes deben recibir una remuneración económica por su participación en ensayos clínicos terapéuticos? *Med Clin (Barc)* 2006 Jun 10; 127(2): 59-65.
24. Halpern SD, Karlawish JHT, Casarett D, Berlin JA, Asch DA. Empirical Assessment of Whether Moderate Payments Are Undue or Unjust Inducements for Participation in Clinical Trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 801-803.
25. Rao JN. Clinical trials in primary care. Paying doctors for clinical trials is unethical. *BMJ* 1999 May 29; 318 (7196): 1485.
26. Lemmens T, Miller PB. Regulating the Market in Human Research Participants. *PloS Med* 3(8): e330. doi: 10.1371/journal.pmed.0030330.
27. Byrne DJ, Napier A, Cuschieri A. How informed is signed consent? *BMJ* 1988; 296: 839-840.
28. Vallvé C. La buena práctica clínica y la caja de Pandora (II). El consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 19-22.
29. Guix J, Balañá Ll, Carbonell JM, Simón R, Surroca RM, Nualart Ll. Cumplimiento y percepción del consentimiento informado en un sector sanitario de Cataluña. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73: 669-675.
30. Simón P, Júdez J. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 99-106.
31. Edwards SJ, Lilford RJ, Thornton J, Hewison J. Informed consent for clinical trials: in search of the best method. *Soc Sci Med* 1998; 47: 1825-1840.
32. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standar versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 668-674.
33. Verheggen FW, van Wijmen FC. Myth and reality of informed consent in clinical trials. *Med Law* 1997; 16: 53-59.
34. Ordovás JP, López E, Urbieto E, Torregrosa R, Jiménez N. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 90-94.
35. Simón Lorda P. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Grupo de trabajo sobre consentimiento informado en Osakidetza. *Rev Calidad Asistencial* 1999; 14: 95-99.
36. Simón Lorda P, Barrio Cantalejo MI, Concheiro Carro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 524-529.
37. Hammerschmidt DE, Keane MA. Institutional Review Board (IRB) review lacks impact on the readability of consent forms for research. *Am J Med Sci* 1992; 304: 348-351.
38. Philipson SJ, Doyle MA, Gabram SG, Nightingale C, Philipson EH. Informed Consent for Research: A study to evaluate readability and processability to effect change. *J Invest Med* 1995; 43: 459-467.
39. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.
40. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005 Nov 2; 294(17): 2203-9.
41. Psaty BM, Rennie D. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. *JAMA* 2003 Apr 23-30; 289(16): 2128-31.
42. Urrutia G, Bonfill X, Marti J. En busca de la evidencia perdida. Propuestas para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 Suppl 1: 21-7.
43. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, et al. Ghost Authorship in Industry-Initiated Randomised Trials *PLoS Medicine* Vol. 4, No. 1, e19 doi:10.1371/journal.pmed.0040019
44. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ* 2003 Jan 4; 326(7379): 45-7.
45. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002 Feb 6; 287(5): 612-7.
46. Moynihan R. Drug maker urges group to lobby FDA on testosterone for women. *BMJ* 2004 Nov 27; 329(7477): 1255.
47. Smith R. Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med* 2005; 2(5): e138.