

La falibilidad de los comités de ética en la investigación

Fallibility of the Ethics Committees in Research

No hay nada más difícil que enfrentarse al espíritu de los tiempos, es decir, a las tendencias y leyes que se han establecido como válidas en una sociedad en un momento dado. Y ese es el caso de poner en duda la pertinencia e infalibilidad de los comités de ética en el quehacer de la investigación clínica y de la práctica asistencial. Es cierto que la participación de los comités de bioética en la regulación de la investigación ha sido un aporte fundamental para el correcto desarrollo de esta última; sin embargo, su vago sentido de omnipotencia oculta un conjunto de deficiencias que rara vez le son reprochadas. Existe una creencia general de que el objeto fundamental de evaluación de un comité de bioética tiene que ver con la correcta confección de un consentimiento informado. Sin embargo, y esencialmente, un comité de ética en investigación clínica debe evaluar los riesgos y beneficios de los ensayos; por lo tanto, sus integrantes deberían ser muy versados en investigación. Sin un conocimiento y entendimiento profundo del diseño, de la dinámica de la investigación y del tema en estudio, resultará imposible reconocer los riesgos y beneficios a los que se enfrentarán los pacientes. Existe una larga lista de posibilidades para que un ensayo clínico sesgado sortee las buenas intenciones de un comité de bioética, sin que sus integrantes preocupados por la calidad y la transparencia de un consentimiento informado se enteren de ello. Los investigadores que intentan inducir un resultado favorable para un nuevo fármaco en estudio podrían estar usando alguno de los siguientes diseños (1):

- comparar el nuevo fármaco contra otro de eficacia inferior conocida;
- comparar el nuevo fármaco contra una dosis menor de otra droga conocida para disminuir su eficacia;
- comparar el nuevo fármaco contra una dosis mayor de otra droga conocida para incrementar la toxicidad de esta última;
- reducir la dosis del nuevo fármaco para disminuir su toxicidad, aunque su eficacia se resienta;
- comparar el nuevo fármaco contra placebo para aumentar la probabilidad de mostrar mayor eficacia;
- presentar los resultados exclusivamente como reducción de riesgos relativos, que suelen ser más impresionantes que la reducción del riesgo absoluto o el número necesario a tratar (*framing effect*); (2)
- llevar adelante ensayos de nuevas drogas con muestras muy pequeñas para mostrar que no existen diferencias con el tratamiento control (bajo poder de la muestra);
- llevar adelante ensayos de nuevas drogas con muestras muy grandes para mostrar diferencias con el

tratamiento control cuando el beneficio es muy pobre;

- usar ensayos con múltiples puntos finales para seleccionar posteriormente el más conveniente;
- llevar adelante estudios multicéntricos para luego seleccionar solo los resultados de los centros más favorables; y
- realizar análisis de subgrupos y seleccionar los resultados más favorables.

La mayoría de las situaciones listadas previamente se prestan a una interpretación directa; en cambio, la proposición final requiere alguna explicación. Este sesgo se basa en el concepto de que si la mortalidad descende significativamente en un subgrupo, pero la tasa general de mortalidad no se altera, la lógica indica que algún subgrupo de pacientes debe de haber sufrido una tasa de mortalidad más elevada. (3) Por ejemplo, supongamos que la mortalidad asociada con un tratamiento nuevo es del 40%, similar a la del grupo control. Luego, seleccionamos un subgrupo conveniente que solo tiene el 30% de mortalidad con el tratamiento nuevo, mientras que la mortalidad en el grupo control permanece igual; entonces es obvio que en el grupo experimental habrá un subgrupo con una mortalidad superior al 40% para compensar la tasa del subgrupo con menor mortalidad. Es decir que con el nuevo tratamiento habrá un subgrupo que se beneficiará y otro que empeorará al compararlo con el grupo control.

Es común que la mayoría de los comités de ética en investigación clínica no estén en condiciones de percibir estos sutiles sesgos en el diseño. Sin embargo, reconocer los artilugios metodológicos forma parte de la evaluación ética de un protocolo, ya que en definitiva se trata de comparar los riesgos y los beneficios del ensayo para con el paciente. Pero existen sesgos aún más sutiles, como los que surgen a partir de los requisitos de seguridad y eficacia exigidos para un nuevo fármaco. Las reglamentaciones para aprobar una nueva droga u otro tipo de intervención suelen ser exigentes en sus requisitos de seguridad, pero flexibles en la valoración de la eficacia. A un nuevo fármaco oncológico no se le exige que mejore la supervivencia de un cáncer, sino que es suficiente con que demuestre un efecto indirecto, por ejemplo, en la reducción del tamaño del tumor. Una droga para tratar el SIDA cubriría los requisitos de eficacia con solo incrementar el número de linfocitos CD4 en sangre. En lugar de tener que demostrar que un medicamento cardiovascular reduce la mortalidad por enfermedad coronaria, las reglamentaciones se conforman con que la droga demuestre que baja el colesterol. Esta situación es la que se denomina uso de

criterios de validación indirectos de la eficacia de una intervención, o puntos finales subrogantes. En teoría, para que un criterio indirecto de valoración sea un sustituto eficaz del resultado clínico, los efectos de la intervención deberían predecir de forma fiable dicho resultado clínico, y casi nunca sucede así. (4, 5) Por otro lado, ¿qué tan exigentes son las reglamentaciones en el aspecto de la seguridad del nuevo tratamiento? Eso dependerá de cómo se defina seguridad: ¿En función de su falta de toxicidad? ¿Y qué hay si no es tóxico pero tampoco es efectivo, y priva al paciente de un tratamiento ya conocido y eficaz? En este contexto, ¿se puede seguir diciendo que el fármaco es seguro? Una vez más, la interpretación del riesgo y el beneficio deberá justificar la oportunidad del ensayo.

Otro aspecto para destacar es el que relaciona la ética en investigación y la relevancia del estudio. Una creencia muy arraigada es que cuando un ensayo es multicéntrico y de grandes dimensiones, es mejor. Cuanto más grande es el número de pacientes que se incluyen en un ensayo clínico controlado, cuanto mayor es la cantidad de pacientes que se usa para dirimir la eficacia de una intervención en un estudio con grupos experimental y control es porque el efecto esperado del nuevo fármaco o la nueva intervención es tan pequeño que requiere esos grandes tamaños de muestras. Y si estos presuntos efectos favorables son tan pequeños, ¿se justifica desde un punto de vista ético llevar a cabo el ensayo? Se debe recordar que cuanto más grande es un ensayo, menor es la expectativa del investigador con respecto al efecto beneficioso del nuevo fármaco. De todas formas, un pequeño efecto beneficioso esperado puede ser de poca magnitud relativa, pero favorecer a muchas personas si se tratase de una intervención de importancia en la salud pública, o sea, que potencialmente podría beneficiar a muchas personas.

EL DOBLE ESTÁNDAR

Cuando no existe evidencia plena de que una terapéutica sea mejor que otra para tratar cierta enfermedad, un médico podría aplicar uno de los tratamientos a todos sus pacientes sin necesidad de dar explicaciones por su decisión. Sin embargo, si en función de la falta de pruebas decide indicar al azar un tratamiento a la mitad de sus pacientes y otro a la otra mitad, deberá pedir autorizaciones a un comité de bioética, solicitar consentimientos escritos, y hasta aprobar las regulaciones de los entes oficiales sobre investigación clínica. Todavía peor, si fuera un profesional innovador (y poco responsable), podría decidir indicar a sus pacientes un tratamiento recién aparecido y con muy poca experiencia clínica, por el solo hecho de considerar que este procedimiento los beneficiará. En cambio, sus colegas responsables que estuvieran más al tanto de las incertidumbres en juego, deberán pedir permiso si quieren comparar este nuevo tratamiento con otro tradicional, y dilucidar así cuál es el mejor. Esta paradoja se conoce como el “doble estándar” de los códigos de ética que regulan la

investigación pero no la práctica médica. Los comités de bioética deben aceptar que cuando existe incertidumbre sobre un tratamiento, o sea, cuando dos médicos opinan diferente basados en pruebas controversiales, es lícito y hasta obligatorio realizar un ensayo clínico controlado, con la honesta aprobación de la comunidad científica que avale la existencia de la controversia, ya que, en principio, no existiría impedimento ético para llevar a cabo la investigación; es más, la falta ética la podría constituir la no realización del estudio. (6)

LA EXPERIMENTACIÓN EN LOS PAÍSES POBRES

Un dilema básico de los países pobres y en vías de desarrollo es cómo incorporar las necesidades económicas y los aspectos políticos locales a la ética de la investigación. En teoría, los ensayos clínicos de la industria farmacéutica pueden traer beneficios a los países pobres, al mejorar sus instalaciones, facilitar el acceso a tratamientos alternativos más baratos, e instalando estándares más altos de atención médica y sanitaria. ¿Pero acaso interesa a las compañías probar tratamientos más baratos, o de interés para la salud pública local? También es verdad que los ensayos clínicos suelen ser muy exigentes en recursos médicos, por lo que en países con sistemas de salud deficientes estos ensayos pueden secuestrar sus escasos recursos sanitarios. Las reglamentaciones que solían garantizar para el grupo control “el tratamiento o los métodos sanitarios de mayor eficacia demostrada” se han enmendado para las regiones de menos recursos, garantizando al grupo control “el mejor tratamiento o método sanitario de los que podría disponer en circunstancias normales en su país o medio sanitario”. Con esto, los investigadores de muchos ensayos clínicos pueden justificar un tratamiento de inferior calidad a los sujetos experimentales de los países pobres, en donde el nivel de atención sanitaria local es bajo en términos comparativos. (7)

DROGAS NUEVAS VERSUS DROGAS VIEJAS, SALUD PÚBLICA VERSUS SALUD INDIVIDUAL

Los comités de bioética que evalúan protocolos no distinguen claramente entre, por un lado, la investigación que pretende estudiar los efectos terapéuticos de una droga o procedimiento nuevo, que puede ya estar aprobado, pero del que existe poca experiencia clínica y, por otro lado, la que evalúa una aplicación nueva de una droga o procedimiento del que ya existe una vasta experiencia clínica. Es evidente que la exigencia debería ser mayor en la situación de una droga o método nuevo que en el segundo caso. Sin duda, esta diferenciación facilitaría la acumulación de evidencia de lo ya conocido. También, los comités de bioética podrían tolerar ciertos deslices éticos cuando la experimentación se realiza con miras en la salud pública (donde podría existir mucha compensación) que cuando la investigación no sigue la lógica de la salud pública, sino la de las compañías farmacéuticas patrocinadoras.

EL PROBLEMA DEL GRUPO CONTROL CON PLACEBO

Aunque la práctica más depurada de un ensayo clínico controlado exige la comparación de una nueva intervención contra un grupo control con placebo, en muchas ocasiones no es lícito o éticamente correcto privar a un paciente de un tratamiento alternativo parcialmente efectivo y en su lugar administrarle un placebo. En principio, solo debería usarse placebo en el grupo control cuando no se conociera ningún otro tratamiento eficaz. Sin embargo, esta última condición podría obviarse para el caso de enfermedades con riesgo bajo, en las que la omisión de un tratamiento convencional no generaría daño al sujeto experimental. De todas formas, el dilema se plantea cuando hay que decidir a qué llamar una enfermedad de riesgo bajo y quién decide si es lícito omitir tratarla. Aunque la regla ética de oro sigue diciendo que si existe tratamiento no se debe aplicar placebo al grupo control, las reglamentaciones para aprobar fármacos suelen exigir la comparación con placebo a fin de demostrar una acción aunque sea inferior a la del tratamiento tradicional. Solo interesa conocer del nuevo fármaco su seguridad, y al menos un efecto parcial o limitado. Por ejemplo, la fluoxetina demostró una eficacia solo algo superior al placebo para el tratamiento de la depresión. Si se hubiese comparado con los antidepresivos tricíclicos, su eficacia hubiese sido inferior, aunque presentase menos efectos colaterales. (7) Hay cierta perversidad intrínseca en los ensayos clínicos con grupo control que incorporan placebo. La Declaración de Helsinki señala que los sujetos experimentales deben tener garantizado el acceso a los mejores tratamientos reconocidos o existentes para cada estudio. ¿Qué pasa entonces con el uso del placebo? El planteo de exigir un grupo control con tratamiento y no con placebo adquiere especial relevancia cuando se prueban drogas de imitación (conocidas como *me too*), ya que estos ensayos de no inferioridad requieren una muestra muy grande con el suficiente poder para reducir al mínimo el error beta del estudio. El desarrollo de estos fármacos de imitación es conocido como “avance terapéutico gradual”, ya que aporta un beneficio marginal en comparación con las moléculas ya conocidas. En realidad, el grupo control con placebo, en lugar del mejor tratamiento reconocido, incrementa la posibilidad de que se detecte una diferencia estadística en el grupo experimental, cuando esta diferencia existe y es solo pequeña. Tal vez, el objetivo más importante consista en exigir que los nuevos fármacos demuestren ser mejores que los ya existentes, y no simplemente mejores que nada. Esto promocionaría el desarrollo de drogas más activas y beneficiosas, en lugar de la proliferación de moléculas de imitación con un propósito estrictamente comercial.

CONFLICTOS DE INTERESES, MONITORIZACIÓN Y REPORTE DE LOS RESULTADOS

Los comités de bioética no suelen exigir la declaración de los conflictos de intereses que pudieran tener los

investigadores y patrocinadores del estudio, aspecto que por sí solo tiene un peso fundamental en el ulterior desarrollo y evaluación de los resultados de la investigación. Asimismo y por distintos motivos, estos comités han demostrado ser muy ineficientes para monitorizar el cumplimiento de las normas éticas durante el curso del estudio. Esta falta de control genera a su vez el denominado sesgo de comunicación, ya que los comités no exigen que se reporten los resultados al final del estudio, aunque estos no fueran los esperados por los investigadores o no convengan a sus patrocinadores. En forma ideal, el comité de bioética revisa el protocolo, exige que se incluya en un registro público de ensayos clínicos y aclara el rol de los patrocinadores del estudio. Sin embargo, no realiza el paso final de evaluar los resultados del ensayo, procedimiento que queda a cargo de los editores de las revistas científicas donde se publican los resultados. Es decir que el comité de bioética conoce el protocolo inicial pero no los resultados finales; y los editores de revistas los resultados, pero no los protocolos. Cada comité de bioética debería exigir la presentación de los resultados finales de todos los protocolos que hubiese aprobado. Aunque no sucede así, todos los resultados de los ensayos deben hacerse públicos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LAS PRÁCTICAS ASISTENCIALES Y EN LA INVESTIGACIÓN

En la reflexión esporádica que hacemos de nuestra rutina podríamos preguntarnos cuál es el sentido y la validez del consentimiento informado en las prácticas médicas asistenciales. Algunos lo consideran una norma de respeto ético a la autonomía del paciente y otros una protección al médico mismo contra posibles litigios. Como lo revelan muchas investigaciones, la autonomía no puede estar desvinculada de las preferencias de información del paciente; (8) y como lo demuestran muchos fallos judiciales, el consentimiento tampoco protege al sistema de salud. Pero de ambos planteos, considero que el primero es el más grave. En defensa de la autonomía del paciente, el consentimiento informado exige que se le comuniquen todos los detalles, opciones, riesgos, complicaciones y pronósticos del procedimiento que se le va a realizar, independientemente de lo que el propio paciente quiera saber. Existe consenso en que un aspecto esencial en el proceso de dar información para facilitar las decisiones respetando la autonomía es conocer cuáles son las preferencias del paciente para recibir dicha información y comprometerse en la evolución de su enfermedad. (9) En general, la bibliografía apoya el concepto de que dar una información no acorde a las preferencias es inútil y puede ser dañina para el paciente. (10) Si no se realiza este paso previo de discernir las preferencias, la evaluación del daño y el beneficio de respetar la autonomía del paciente sería muy discutible. Se podría plantear entonces un problema de objeción de conciencia ante la obligatoriedad del uso del consentimiento informado. En una

encuesta local reciente se analizaron las preferencias de información de alrededor de 800 pacientes a quienes se les preguntó qué querían saber sobre su enfermedad y cómo deseaban participar en el proceso de toma de decisión sobre ella. (11) Una proporción importante de los encuestados, que varió de acuerdo con el sexo, la edad, el nivel educativo y socioeconómico, el origen étnico o cultural y la percepción de su propio estado de salud, prefirió un estilo paternalista de confianza exclusiva en el médico en cuanto al manejo de la información y las opciones terapéuticas, y casi el 10% refirió querer conocer lo “mínimo posible” o “no querer saber nada” en caso de tratarse de una enfermedad grave. Sin duda, la preferencia “no querer saber nada” sugiere un riesgo potencial de daño si se pretende brindar demasiada información al paciente no preparado, y debería tenerse en cuenta a fin de exigir distintos niveles de consentimiento informado en base a lo que el paciente quiera conocer. En la investigación clínica, por su parte, es común reconocer el rol paternalista del consentimiento voluntario e informado. Un ensayo clínico solo puede avanzar si los participantes comprenden lo que dicha investigación comporta. Sin embargo, tras obtener un consentimiento informado, rara vez el investigador verifica el grado de comprensión del sujeto experimental acerca del ensayo del que va a participar. La firma del consentimiento solo suele ser un trámite breve y legalista que cumple con las regulaciones y exime a los investigadores de eventuales responsabilidades. Este trámite sirve escasamente para hacer conocer los verdaderos riesgos a los pacientes, dada la brecha de comprensión que tienen la mayoría de los participantes, muchos con escasa instrucción o educación formal. Casi todos los sujetos de investigación entienden que serán sometidos a un tratamiento con una u otra droga u opción; sin embargo, esto no es verdad. En realidad, el principal escollo y obligación es transmitir al sujeto experimental que existe una diferencia entre terapia y experimentación, entre atención sanitaria y la investigación a la que va a someterse.

CONCLUSIONES

Existen varios aspectos prácticos que los comités de bioética y de ética en investigación deberán analizar y modificar. Si los comités de bioética pretenden servir adecuadamente a los intereses de los pacientes, en primer lugar deberán transformarse en expertos en investigación. Además, tendrán que insistir en la declaración de los conflictos de intereses de los investigadores que los vinculan con los patrocinadores, así como en la monitorización y la presentación de los resultados finales, a fin de evitar el sesgo de la comunicación exclusiva de los resultados favorables. También deberán aceptar que la investigación es inseparable de la práctica clínica, y con esta premisa facilitar y exigir su desarrollo, eliminando el doble estándar cuando se trate de comparar tratamientos con los que hay una amplia experiencia clínica previa.

En estos mismos casos, tendrán que flexibilizar el consentimiento informado para evitar la deserción de los ensayos clínicos que reporten un mínimo riesgo y un mayor beneficio potencial, en especial para la salud pública. Por último, y ya en referencia a la práctica asistencial, la adecuación de los consentimientos informados a las preferencias de información de cada individuo y no a los modelos legales impuestos haría más honesta la aplicación del criterio de autonomía del paciente. La investigación clínica farmacológica y tecnológica conforma un intrincado sistema de intereses e intenciones sanitarias y comerciales. Para que los comités de bioética actúen sabiamente como árbitros imparciales en esta relación entre la comunidad y las empresas, deben aprender a reconocer las sutilezas de los sesgos en los diseños, la justificación y relevancia del ensayo, la relación entre seguridad y eficacia y, en definitiva, entre riesgo y beneficio potencial. Los comités de bioética independientes y autónomos son tal vez las únicas instituciones neutrales que tienen la posibilidad práctica de mejorar la investigación clínica, no solo porque son los intérpretes de los marcos regulatorios que rigen la experimentación en seres humanos, sino también porque están obligados a proteger la integridad y la dignidad de la vida. (12) En tanto los comités de bioética quieran justificar su existencia, deberán aumentar su compromiso intelectual y su responsabilidad humanitaria para ser conscientemente cada vez menos falibles.

Dr. Raúl A. Borracci^{MTSAC}

Director Adjunto de la Revista Argentina de Cardiología

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Raúl A. Borracci es integrante del Comité de Bioética de la Sociedad Argentina de Cardiología.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2:e138. <http://doi.org/dd3983>
2. Borracci RA, Piñeiro DJ, Arribalzaga EB. Effects of presenting risk information in different formats to cardiologists. A Latin American survey. *Arch Cardiol Mex* 2015;85:3-8. <http://doi.org/f259f5>
3. Tobin MJ. The role of a journal in a scientific controversy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:511. <http://doi.org/chnx7j>
4. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13. <http://doi.org/bvjs>
5. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, Koepsell TD, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999;282:786-90. <http://doi.org/c2q9fn>
6. Evans I, Thornton H, Chalmers I. Testing treatments. Better research for better healthcare. 1st ed. London: The British Library; 2006.
7. Shah S. The body hunters. New York: The New Press; 2006.
8. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer. *Effect Health Care* 2000;6:1-8.

9. McPherson CJ, Higginson U, Hearn J. Effective methods of living information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med* 2001;23:227-34.
10. Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer Pract* 1998;6:39-46.
11. Borracci RA, Manente D, Giorgi MA, Calderón G, Ciano A, Doval HC. Patients' preferences for information in health care decision-making. *Medicina (Buenos Aires)* 2012;72:393-8.
12. Doval HC. La ética de la investigación clínica. ¿Son éticos los comités de bioética? *Nexo Rev Hosp Ital Bs As* 1996;16:122-30.