

DESAFÍOS ÉTICOS PARA EL DISEÑO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

La realización de investigaciones clínicas de manera éticamente responsable y adecuada recae sobre cada uno de los investigadores y el promotor del estudio. Los investigadores alrededor del mundo han prestado mucha atención a la protección de los participantes humanos, y la protección de los derechos y el bienestar de los participantes es de vital importancia¹. Sin embargo, esto no basta para garantizar el carácter ético de un estudio. El consentimiento informado, la divulgación total y la supervisión independiente, todos estos factores clave en la protección de los participantes humanos, no garantizan que un estudio sea ético si el diseño o la realización del mismo son deficientes.



Los tres principios éticos principales que, por lo general, rigen las investigaciones clínicas² son el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia distributiva, tal como se establece en el Informe Belmont³. Si bien los especialistas en ética y otros temas han debatido sobre la base filosófica de tales principios éticos⁴, estos se han convertido, a pesar de todo, en los pilares de muchos estudios clínicos éticos.

Los estudios clínicos que se diseñan, implementan o ejecutan de manera deficiente podrían ir en contra de uno o todos estos principios. Este documento analiza una serie de problemas comunes entre los estudios clínicos y describe brevemente las implicancias éticas de cada uno de ellos.

El Principio de Equiponderación: ¿Se Justifica el Estudio?

**Ver presentación:
Revisión Sistemática de evidencia relevante**

El proceso de desarrollo de medicamentos se ha estandarizado cada vez más con las pautas establecidas acerca de los tipos de estudios y la cantidad de datos que se requiere antes de poder llevar a cabo un estudio⁵. Sin embargo, las



decisiones reales sobre la idoneidad de un estudio no sólo dependen de la realización de los estudios preclínicos necesarios e incluso van más allá de la determinación de la seguridad del compuesto, dispositivo o procedimiento. Levine afirma lo siguiente: *“por lo general en la actualidad se acepta que la justificación ética para dar inicio a un estudio clínico aleatorizado requiere, por lo menos, que los investigadores sean capaces de establecer que existe una hipótesis nula real a investigarse.”*⁶ A esto se le conoce como equiponderancia. El concepto de equiponderancia permite que un investigador participe de manera ética en un estudio cuando existe un desacuerdo profesional genuino entre los expertos en cuanto al tratamiento a elegirse.⁷

Asimismo, podría ser ético llevar a cabo estudios clínicos aleatorizados (RCT) incluso cuando existe una razón de peso para creer que la nueva terapia podría ser superior⁸. Por ejemplo, se podría justificar una evaluación más profunda para determinar el riesgo/beneficio de una nueva terapia si los datos preliminares sugieren la existencia de un efecto terapéutico superior pero dicho hallazgo no se confirma, o no se comprenden del todo la naturaleza y la severidad de los eventos adversos. Sin embargo, una vez que se rechaza la hipótesis nula mediante un estudio adecuado y bien diseñado, resulta sumamente difícil justificar la realización de un estudio adicional para confirmar el hallazgo inicial. En aquellos casos en los que se requiera la confirmación independiente del rechazo de la hipótesis nula, como suele ocurrir con los medicamentos regulados por la FDA, todos los estudios de Fase III por lo general se deben realizar de manera simultánea.

Diseño del Estudio Clínico

Para obtener mayor información vea la presentación: Evaluación de una Intervención de Salud Pública

Un estudio clínico ético se debe diseñar de tal manera que los datos que se deriven del mismo corroboren de manera adecuada la hipótesis que se planteó. Sin importar qué tan bien informados puedan estar los participantes con respecto a los riesgos vinculados a la participación en determinado estudio, no se les puede exponer de

manera ética a tales riesgos si el diseño del estudio presenta algún defecto. Dicho en términos simples, un estudio clínico mal diseñado jamás podrá ser un estudio ético. El principio de respeto a las personas exige que los investigadores respeten la participación de los pacientes/participantes y eviten exponerlos a cualquier riesgo, malestar o inconveniente innecesario.

El RCT constituye la “norma de oro” para la evaluación de terapias nuevas con justa razón. Por supuesto, existen otros enfoques para evaluar una nueva terapia médica, incluyendo estudios abiertos o el uso de controles históricos en lugar de controles activos. Sin embargo, salvo en contadas ocasiones, es el RCT el que proporcionará los mejores datos para respaldar los argumentos de seguridad y eficacia de algún medicamento o dispositivo nuevo.

Tal como lo indica Levine⁹, el RCT comprende cuatro elementos principales que ayudarán a garantizar el carácter ético de un estudio. En primer lugar, debe ser un estudio controlado. Los controles simultáneos evitan que se cometa la falacia post hoc ergo propter hoc. En segundo lugar, se debe probar la significancia de los resultados utilizando métodos estadísticos. En tercer lugar, siempre que sea posible, el estudio se debe llevar a cabo en ciego, ya sea en doble ciego o, de lo contrario, en ciego simple. Dicha modalidad reduce el sesgo del investigador y del participante. En cuarto lugar, el estudio debe ser aleatorizado. La aleatorización cumple dos propósitos en un estudio clínico. El primero, y el



más reconocido, consiste en minimizar el sesgo. La ventaja ética menos evidente de la aleatorización es que ayuda a garantizar el cumplimiento del principio de justicia distributiva, según el

cual todos los participantes tienen la misma oportunidad de recibir la terapia nueva así como la misma oportunidad de exponerse a los riesgos de dicha terapia.

Elección de los Controles

La elección del control a utilizarse ha generado controversia entre los investigadores y los especialistas en ética, quienes luchan especialmente contra el problema de los controles con placebo. El uso del control con placebo presenta ventajas en cuanto al incremento de la “sensibilidad del ensayo”¹⁰ y, por ende, podría ser la modalidad preferida por las autoridades regulatorias. Lavori sugiere que “la intención de utilizar placebos se deriva del amplio reconocimiento de que la relación estadística entre la terapia estándar y la terapia en investigación en sí misma no proporciona ningún tipo de información”¹¹. Desde una perspectiva práctica, los controles con placebo por lo general permiten identificar los efectos del medicamento en un estudio de menor tamaño en comparación con un estudio en el que se probó la terapia nueva utilizando un control activo.

El problema ético surge en aquellas situaciones, que no son poco frecuentes, en las que resulta razonable creer que algunos pacientes responderían de manera más favorable al tratamiento estándar que al placebo. El principio de beneficencia, el cual incluye los preceptos “no hacer daño alguno” y “maximizar los beneficios minimizando los daños”, parecería reforzar el argumento según el cual los placebos son éticamente inferiores, si no del todo inaceptables, en tales casos¹². Permitir que una enfermedad permanezca sin tratamiento o sin la debida detección cuando existe una terapia de efectividad conocida podría causar algún daño al participante y al parecer no maximiza el beneficio necesariamente¹³. Temple¹⁴ y otros que respaldan el uso de placebos sugieren que podría seguir siendo ético pedir a los pacientes que corran el riesgo de ser aleatorizados a un grupo de control con placebo, siempre y cuando el investigador pueda garantizar que los participantes no se someterán a un riesgo “inaceptable” como consecuencia de la administración del placebo. El monitoreo minucioso del cuadro clínico del participante durante el desarrollo del estudio, el retiro inmediato del estudio de aquellos pacientes que no muestren mejoría alguna o cuyo cuadro clínico empeore, seguido de la administración de una terapia de eficacia comprobada, constituyen formas de prevenir cualquier daño inaceptable.

Un ejemplo de un estudio que cumple con esta norma sería el tratamiento de la hipertensión leve a moderada, un cuadro clínico para el cual la evidencia médica sugiere que un ligero retraso en el inicio del tratamiento o una breve interrupción del mismo no implicarían un riesgo inaceptable. Temple¹⁵ utiliza el ejemplo del “dolor de cabeza leve” para ilustrar lo que considera un riesgo o daño “inaceptable”, y Lavori¹⁶ extiende esto al campo de la psiquiatría usando como ejemplo el estudio de los tratamientos para la depresión, sugiriendo que “esto podría corresponder a un síntoma estándar, pero de un grado de severidad leve.”

El Estudio CRASH-2 (www.crash2.lshtm.ac.uk) serviría para ilustrar el uso de controles con placebo bajo condiciones en las que no existe una terapia efectiva conocida.

La responsabilidad de demostrar que el uso de controles con placebo en un estudio específico no generaría un riesgo “inaceptable” recae sobre el investigador, quien deberá realizar tal determinación basándose en la información correspondiente y deberá ser capaz de cuantificar el grado de daño potencial así como la probabilidad de que algún participante se vea afectado por dicho daño¹⁷. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) emitió un documento de referencia, E10: Elección del Grupo de Control y Problemas Relacionados en los Estudios Clínicos, el cual ofrece una descripción práctica de estos aspectos aplicada a los estudios farmacéuticos.¹⁸

Consideraciones Estadísticas

Una de las principales fortalezas del RCT es que permite que las hipótesis se puedan probar de manera estadística. Son diversos los factores que determinan el grado de confiabilidad de los resultados del análisis estadístico. El primero, y quizás el más importante, radica en la elección de las técnicas estadísticas a utilizarse. Los enfoques cada vez más sofisticados que se aplican a las pruebas de inferencia estadística, como el uso de Bayes en lugar de métodos frecuentistas¹⁹ indudablemente cuentan con el potencial para mejorar la evaluación de las nuevas terapias. Sin



embargo, a menos que las técnicas se seleccionen entendiendo claramente los puntos finales que se someterán a evaluación, la naturaleza de la población del estudio y las limitaciones de los datos que se generarán a partir del estudio, no se puede tener la certeza de que se realizó un análisis estadístico adecuado. Resulta de vital importancia identificar las técnicas estadísticas que se utilizarán antes de dar inicio a los estudios.

Se debe diseñar el estudio de tal forma que el análisis tenga el poder suficiente para detectar las diferencias reales y descartar las diferencias falsas. Las pruebas con un poder estadístico bajo son especialmente problemáticas porque el estudio genera datos pero estos carecen de valor predictivo debido a que no se recopiló suficiente información. Dicho de otra forma, un estudio con un bajo poder estadístico es poco ético y un desperdicio de recursos. Esta triste situación por lo general se produce de dos maneras. En el peor escenario, el estudio no cuenta con el poder estadístico adecuado (es decir, el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande) desde su concepción. Esto simplemente no debería ocurrir, ya que todas las personas involucradas en el diseño, revisión y aprobación del estudio deberían estar al tanto de la necesidad de contar con un cálculo claro del poder estadístico y un estimado del tamaño de la muestra como parte del plan estadístico para todos los estudios. La ICH ha elaborado una guía, E9: Principios Estadísticos para los Estudios Clínicos, la cual ofrece una base para la evaluación que los promotores, investigadores y las juntas de revisión institucional pueden poner en práctica al revisar el protocolo.²⁰

Los estudios que inicialmente se planificaron con un tamaño de muestra adecuado podrían presentar deficiencias debido al número elevado de participantes perdidos en el seguimiento o la cantidad excesiva de datos faltantes. En ambos casos se pone en peligro el valor del estudio. La mejor forma de abordar estos problemas radica en la prevención más en que cualquier otra solución. Un protocolo científicamente seguro y ético carece de todo valor si el estudio no se lleva a cabo de forma adecuada. El problema de los participantes perdidos en el seguimiento es bastante común; sin embargo, las explicaciones realistas de lo que sucederá en la prueba durante el proceso de consentimiento, la comunicación

frecuente con los participantes y los esfuerzos para que la experiencia del estudio clínico sea lo más sencilla posible para los participantes ayudarán a reducir el número de participantes perdidos. Asimismo, se deben utilizar las experiencias previas para establecer los índices de posibles deserciones para que el tamaño de la muestra inicial se pueda ajustar de manera apropiada.

Vea la presentación:

Cálculo del tamaño de la muestra para obtener mayor información

La mejor forma de abordar los problemas vinculados a los datos faltantes o incompletos consiste en la capacitación y la monitorización de los investigadores clínicos, además de una gestión efectiva de datos y un sistema de consultas. El plan de análisis estadístico también debe prever la posibilidad de que existan datos faltantes y determinar el enfoque que se utilizará para el manejo de los mismos durante el análisis. Finalmente, el estudio se debe llevar a cabo de forma tal que los datos a analizarse sean precisos, completos y confiables. Si no se tiene la certeza de que los datos que constituyen la base del análisis son válidos, no será posible garantizar la validez de la(s) conclusión(es) que se deriven del análisis.

Aleatorización

La aleatorización constituye otro método poderoso para minimizar o evitar el sesgo; sin embargo, éste sólo será efectivo si realmente es aleatorio. Los métodos



de asignación pseudo-aleatoria como la asignación alternada a los distintos grupos de tratamiento o aquéllos que utilizan diversos factores como los años de nacimiento pares/impares, no corresponden a una verdadera aleatorización. El proceso de aleatorización sólo es ético en la medida que se informe claramente a los participantes que su tratamiento se asignará al azar²¹ y cuando la asignación realmente es aleatoria. La amplia disponibilidad de programas de generación de números aleatorios y el uso de registradores independientes hacen que sea más fácil lograr una aleatorización genuina en los estudios que se llevan a cabo en la actualidad.

Conclusión

Los estudios clínicos son esenciales para la evaluación de nuevas terapias médicas y el RCT constituye la norma de oro para tales estudios. Si bien los aspectos vinculados a la protección de los participantes humanos son extremadamente importantes para garantizar que la investigación clínica se lleve a cabo de manera ética, el diseño y el proceso de ejecución del estudio clínico propiamente dicho también son relevantes. Se debe mantener como principio que ningún estudio clínico mal diseñado o mal ejecutado puede ser ético. Todas las personas que participen en el estudio clínico deben garantizar a los participantes que no se verán expuestos a ningún tipo de riesgo a menos que el estudio aborde un problema significativo a nivel científico, sea metodológicamente seguro y se lleve a cabo de manera adecuada.

Referencias:

1. Schuklenk U. Protecting the vulnerable: testing times for clinical research ethics. *Soc Sci Med.* 2000;51(6):969-977.
2. Weijer C, Dickens B, Meslins EM. Bioethics for clinicians: research ethics. *Canadian Med Assoc J.* 1997;156(8):1153-1157.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects in research. Washington, DC: DHEW publication No. (OS)77-0005; 1976.
4. Ladd J. Legalism and medical ethics. *J Med Philosophy.* 1979;4:70-80.
5. Mathieu M. *New Drug Development*, 5th ed. Waltham, MA: Parexel; 2000.
6. Levine, R. *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed. New Haven, CT: Yale University Press; 1986.
7. Miller PB, Weijer C. Rehabilitating equipoise. *Kenney Inst Ethics J.* 2003;13(2):93-118.
8. Rutstein DD. The ethical design of human experiments. In: *Experiments with Human Subjects*, Freund PA, ed. New York, NY: George Braziller; 1970.
9. Levine R. *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed. New Haven, CT: Yale University Press; 1986.
10. Leber PD. Hazards of inference: the active control investigation. *Epilepsia.* 1989; 30(suppl 30):S57-S-53.
11. Lavori PW. Placebo control groups in randomized treatment trials: a statistician's perspective. *Biol Psychiatry.* 2000;47:717-723.
12. Sharp SM. Placebo controls in the evaluation of medical devices. *Res Pract.* 2003;4(4):134-138.
13. Clark PI, Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. *Annu Rev Public Health.* 1994;15:19-38.
14. Temple R, Ellenburg S. Placebo-controlled trials and active controls trials in the evaluation of new treatments. Part I ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000;133:455-463.
15. Temple R, Ellenburg S. Placebo-controlled trials and active controls trials in the evaluation of new treatments. Part I ethical and scientific issues. *Ann Intern Med.* 2000;133:455-463.
16. Lavori PW. Placebo control groups in randomized treatment trials: A statistician's perspective. *Biol Psychiatry.* 2000;47: 717-723.
17. Rothman KJ, Michaels KD. The continued unethical use of placebos. *N Engl J Med.* 1994;31:394-398.
18. International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry: E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. Available at: www.fda.gov/cder/guidance/4155fnl.htm.
19. Eddy DM, Hasselblad V, Shachter R. An introduction to a Bayesian method for meta-analysis: the confidence-profile method. *Med Decision Making.* 1990;10:15-23
20. International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry: E9 Statistical Principles for Clinical Trials. Available at: http://www.fda.gov/cder/guidance/ICH_E9-fnl.PDF.
21. Sharp SM. Assuring informed consent documents are compliant with regulations. *Res Pract.* 2001;2(2):74-81.