

# Ética de los ensayos clínicos

Dr. Fernando Ros

## Introducción

El ensayo clínico es un experimento planificado cuyo objetivo es evaluar la eficacia de intervenciones médicas o quirúrgicas. La Ley del Medicamento define el Ensayo Clínico como "toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos", orientada a algunos de los siguientes fines:

1. Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
2. Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
3. Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad (7)

## Clasificación

Según la fase del desarrollo del medicamento estudiado:

- Fase I: Estudios de farmacocinética y farmacodinámica en sujetos sanos.
- Fase II: Información preliminar sobre eficacia y dosis respuesta, en unos pocos pacientes.
- Fase III: Eficacia y seguridad en muestra amplia de pacientes.
- Fase IV: Después de la comercialización del producto.

Según el número de centros que participan:

- Unicéntrico.
- Multicéntrico.

## Recuerdo histórico

El primer código referente a la investigación en seres humanos nació como consecuencia de los horrores de la experimentación nazi durante la segunda guerra mundial: El código de Nuremberg de 1947, en el que se recogen unas reglas para la investigación con seres humanos de forma ética.

En 1964 la XVIII Asamblea Médica Mundial adoptó una serie de recomendaciones orientativas para los médicos en los trabajos de investigación biomédica con seres humanos: la Declaración de Helsinki. Posteriormente este documento fue revisado en 1975 (Tokio), 1983 (Venecia) y 1989 (Hong Kong).

En 1978, por encargo del Congreso de los Estados Unidos se elaboró el Informe Belmont en el que se exponen los principios éticos básicos que se deben aplicar en la investigación clínica con seres humanos.

## Requisitos éticos y científicos

De acuerdo con el informe Belmont, tres son los principios básicos a tener en cuenta: respeto a las personas, beneficencia y justicia.

El **respeto a las personas** supone el trato a las mismas como entes autónomos, o sea, capaces de tomar sus propias decisiones, y que las personas con autonomía disminuida sean objeto de especial protección.

El principio de **beneficencia** supone el trato a las personas respetando sus decisiones, protegiéndolas de daño y asegurando su bienestar. Algunos autores añaden un cuarto principio ético: el de no maleficencia identificándole con el principio hipocrático de "*primum non nocere*".

La **justicia**. En el caso de la investigación debe asegurarse que los beneficios obtenidos de la misma no van a aplicarse solamente a las clases más favorecidas sino a todos los grupos sociales susceptibles de beneficiarse de ella (9).

El término *cobayismo* se ha utilizado de forma despectiva para referirse a la investigación clínica, sugiriendo la utilización de los humanos como meros animales de experimentación. Aunque tal sentimiento ha ido menguando en los últimos años, algunos estudios son criticados debido a la ausencia de un conocimiento adecuado de sus implicaciones.

Para simplificar tales consideraciones, podemos dividir los estudios clínicos en "**terapéuticos**" y "**no terapéuticos**". La diferencia entre ambos se debe a la repercusión que pueden tener para el sujeto participante. Los primeros pueden aportar un efecto terapéutico o proporcionar información para el paciente que se incluye en el estudio, mientras que los no terapéuticos permiten alcanzar conclusiones que no son de empleo directo para el participante. Ejemplo de estos últimos son los estudios con voluntarios sanos o incluso algunos con pacientes. La realización de ensayos terapéuticos conlleva

compromisos éticos de menor importancia, ya que los pacientes pueden beneficiarse en teoría de los tratamientos recibidos. Es evidente que el resultado de la decisión subyace en la compleja interacción entre los aspectos éticos y los científicos. (8).

## Intereses y necesidad de la investigación clínica

El progreso farmacológico posterior a la Segunda Guerra Mundial ha abarcado también otros campos de la medicina como por ejemplo el del diagnóstico. Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de *focomelia* (extremidades malformadas, en forma de aletas de foca) producida por la talidomida.

Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no. Actualmente se utilizan en el mundo más de 10.000 entidades químico-farmacéuticas con finalidad terapéutica. En cualquier país de nuestro entorno, incluido el nuestro, es inconcebible el registro de un nuevo medicamento sin estudios clínicos que valoren su eficacia y la seguridad de su uso. Por ello la investigación clínica es necesaria y en algunos casos obligatoria.(8)

A pesar de su indudable mérito, es evidente que la investigación en animales, llamada también investigación preclínica, tiene notables limitaciones al aplicarla al estudio de la fisiología y de las enfermedades humanas. Algunas de ellas son evidentes, como las derivadas de intentar valorar las funciones cognitivas superiores. Otras son más sutiles, como la evaluación de las reacciones adversas.

En el campo de los medicamentos, la realización de estudios con humanos es inevitable, ya que la investigación preclínica solo proporciona información sobre el posible mecanismo de acción, las características farmacocinéticas y una evaluación aproximada de su toxicidad. Aún así, existen numerosos ejemplos de cómo las propiedades farmacocinéticas varían de una especie a otra y, en concreto, de los animales al hombre. Por ejemplo, la tragedia de la talidomida no pudo preverse con los estudios toxicológicos disponibles en el momento de su comercialización.

Un último aspecto aconseja asimismo la investigación clínica con medicamentos. Existen pocos modelos animales que mimeticen de forma fiable las enfermedades humanas. Tales modelos se basan en alteraciones de los sistemas fisiológicos similares a los que se cree que participan en la fisiopatología de los procesos mórbidos del hombre. (8)

## Consentimiento informado

El consentimiento informado es el pilar ético básico de la investigación clínica.(8)

Se trata del procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades.

Resulta imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico y así debe constar en todo ensayo publicado. (1,2)

El consentimiento informado es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía y debe reunir, al menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión.

**Voluntariedad.** Los sujetos deben poder decidir libremente si quieren o no participar en un proyecto de investigación. Ello implica que no exista ningún tipo de presión externa ni influencia indebida en ninguno de sus grados, persuasión, manipulación, o coerción

*La persuasión* se ejerce cuando mediante procedimientos racionales se induce a "aceptar libremente" actitudes, valores, intenciones o acciones defendidas por el persuasor. Es muy difícil de evitar en la práctica, en la relación médico-enfermo.

*La manipulación* constituye un grado más de presión externa que la persuasión. Consiste en la influencia de forma intencionada y efectiva de una persona sobre otra, alterando las opciones reales o su percepción de elección.

*La coerción* tiene lugar cuando de forma intencionada, se exageran ciertos riesgos o daños indeseables y evitables con el fin de obtener el consentimiento del sujeto.

El carácter voluntario del consentimiento puede ser vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación. En estos casos, debe ser otra persona desprovista de tales vínculos quien lo solicite.

**Información.** Para poder decidir sobre la participación o no en una determinada investigación, cada sujeto debe recibir la información mínima necesaria, adaptada a su nivel de entendimiento, sobre el objetivo, procedimiento del estudio, beneficios esperados y riesgos potenciales, incomodidades derivadas de su participación, posibles alternativas, etc., así como el carácter voluntario de su participación y la posibilidad de retirar su consentimiento, sin perjuicio alguno.

Esta información debe ser dada al sujeto de forma clara y sin prisas, ofreciéndole la oportunidad de consultar posibles dudas o solicitar más información, y dejándole suficiente tiempo para tomar su decisión.

¿Pero, cuánta y cuál es la información mínima? Aunque hay diferencias de criterio son dos las principales posturas al respecto; por un lado los que defienden el llamado "criterio de la práctica profesional" o del "médico razonable", en cuyo caso es el profesional quien decide el grado de información y, por otro, los defensores del "criterio de la persona razonable", caso en el que una hipotética persona deseara conocer los riesgos materiales (graves y/o frecuentes) (9)

**Comprensión.** Para que el consentimiento informado sea válido es preciso, además, que se haya comprendido la información proporcionada. La capacidad de un individuo para comprender (competencia) está en función de su inteligencia, habilidad de razonamiento, madurez y lenguaje. Se admite que un sujeto es competente cuando puede tomar sus decisiones según sus conocimientos, escala de valores y metas personales, una vez analizadas las posibles consecuencias de su decisión.

En el caso de que los sujetos de investigación sean *no autónomos o no competentes*, se deberá solicitar el consentimiento por sustitución a sus representantes, y a ser posible el asentimiento del sujeto. Siempre debe respetarse la decisión del sujeto a no ser que la investigación sea la única forma posible de proporcionarle una terapia a la que de otro modo no tendría acceso.

### **La confidencialidad**

Es una forma de respetar la autonomía de los sujetos, al garantizar que no se revelen datos correspondientes a su persona, a menos que ellos hayan dado su consentimiento. Se define como la libertad de un individuo para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que, y sobre todo, el grado en que sus actitudes, creencias, conducta y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros.(9)

### **Grupos control y placebo**

**Grupo control** en un ensayo clínico es el grupo que no ha recibido la intervención de interés y que sirve como patrón de comparación para valorar los efectos de un tratamiento.

**Placebo:** etimológicamente significa "yo complaceré" en latín. Medicamento administrado para complacer a un paciente, que no tiene principio activo y por lo tanto está desprovisto de acción farmacológica específica.

**Grupo placebo** es el formado por pacientes tratados con placebo con el fin de diferenciar los efectos farmacodinámicos específicos de los efectos psicológicos asociados al acto terapéutico o de las fluctuaciones propias de la enfermedad.(11)

Un aspecto que es metodológicamente importante desde el punto de vista ético en algunos ensayos clínicos es la utilización de un placebo en el grupo control. Se considera placebo a una sustancia sin actividad farmacológica, que pretende eliminar los sesgos de valoración cuando se estudian variables subjetivas.

La utilización de placebo sólo estaría justificada si se cumplen las siguientes premisas:

- no existe tratamiento eficaz para la patología en estudio, o éste presenta un número muy elevado de efectos secundarios importantes, y
- la patología en estudio es leve o moderada, y presenta respuesta favorable al placebo.

En ambos casos, siempre deben estar previstas las medidas a tomar en caso que la situación clínica no mejore o empeore.

## Diseño del protocolo

La buena investigación clínica es la que se realiza con métodos rigurosos.

Estos métodos:

- deben comenzar con una pregunta que sea relevante, esté enunciada de manera precisa, pueda ser respondida con los medios disponibles en cada circunstancia y evite redundancias.
- deben proseguir con la elaboración de un protocolo, y es imprescindible una buena dosis de curiosidad y de entusiasmo por lo que se examina.

El protocolo es el documento que establece la razón de ser de un estudio, sus objetivos, diseño, métodos y análisis previsto de sus resultados, así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el estudio. Para los ensayos clínicos el artículo 8 del Real Decreto 561/1993 establece que el protocolo debe incluir los siguientes apartados:

1. Resumen.  
Índice.  
Información general.
2. Justificación y objetivos.
3. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.
4. Selección de los sujetos.
5. Descripción del tratamiento.
6. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
7. Acontecimientos adversos.
8. Aspectos éticos.
9. Consideraciones prácticas.
10. Análisis estadístico.
  - Anexo I: Cuaderno de recogida de datos.
  - Anexo II: Manual del investigador.
  - Anexo III: Procedimientos normalizados de trabajo.
  - Anexo IV: Memoria analítica de las muestras a analizar.

El primer paso en un ensayo clínico es la formulación de los objetivos y, en consecuencia, de la pregunta que se desea contestar. Esta pregunta determinará los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de ensayo clínico, el número de pacientes incluidos en el ensayo, su duración y los parámetros o variables clínicas que se van a medir.(11)

## Definición de objetivos y de variables

**Formulación de objetivos:** El factor más importante en la preparación de un ensayo clínico es la definición del problema a estudiar, es decir cuál es la pregunta que debe responderse. Es recomendable plantearse antes de empezar si vale la pena iniciar el estudio estableciendo lo que los trabajos previos muestran, si está aconsejado un nuevo estudio y si su diseño será adecuado; asimismo deben reducirse al mínimo los sesgos y establecer si se dispondrá de una muestra suficientemente amplia de pacientes. Hasta que estas cuestiones no se clarifiquen adecuadamente, es arriesgado determinar los criterios de inclusión y exclusión, el tipo de ensayo clínico o las variables que deben medirse. Una vez definidos los objetivos, deben establecerse las variables:

**Variable principal.** Es el parámetro por el que va a medirse la consecución del objetivo, es decir, el que permite cuantificar si el objetivo del ensayo clínico se ha alcanzado o no. La definición de la variable principal es esencial para afrontar el estudio con garantías de éxito: explica cuándo el estudio se va a considerar positivo, como se va a medir el efecto deseado y sirve para calcular el tamaño de la muestra de pacientes que deben incluirse. Junto a la variable principal. deben establecerse las

**Variables secundarias.** Son los parámetros que van a medirse pero que no definen el objetivo del ensayo clínico.(8)

Una vez delimitados los objetivos y las variables se **selecciona la población** motivo de estudio y se **escoge la muestra** que conformará el grupo de individuos del estudio. Tal proceso se realiza utilizando criterios de inclusión y exclusión que permiten delimitar exactamente los pacientes que reúnen las condiciones adecuadas para participar en el estudio.

La determinación del tamaño de la muestra, es decir, el número de pacientes que deben participar en el estudio. Cuanto más homogéneas sean las poblaciones, más fácil será detectar diferencias, sobre todo cuando éstas sean pequeñas, lo que significa que a poblaciones heterogéneas, se requerirá una muestra mayor (más pacientes por grupo).

## Proceso de aleatorización

Una vez comprobado que los pacientes reúnen los criterios de inclusión, no se encuentran afectos por ninguno de los de exclusión y han otorgado el consentimiento, se realiza la **asignación de cada uno a uno de los grupos del estudio mediante el proceso de aleatorización** que es el elemento esencial que le

confiere identidad propia, ya que permite distribuir los pacientes en los diferentes grupos sin que existan desequilibrios entre un grupo y otro.(8)

La asignación aleatoria es la única medida que da lugar a una distribución equilibrada de las características de los pacientes entre los diferentes grupos de tratamiento. Por tanto, asegura que los grupos incluidos en el ensayo sean semejantes en todas las características menos en una: la intervención que cada uno recibe.(11)

Es necesario que el investigador implicado en los procesos de valoración desconozca a priori el proceso de asignación.

### Proceso de enmascaramiento

Se dice que las personas tienden a hacer lo que creen que se espera de ellas, y no es menos cierto que los pacientes tienden a evolucionar como se espera de ellos que evolucionen. Por ello es conveniente que no sólo el paciente, sino también el investigador u observador desconozcan cuál es el tratamiento administrado. En ocasiones conviene *cegar* no solo al paciente, sino también al observador, la persona que registra los resultados del ensayo.(11)

El **enmascaramiento** es aquel proceso por el que se igualan las características identificables (color, olor, sabor, aspecto) de los tratamientos empleados en el estudio a fin de que sean indistinguibles para el médico y para el paciente. El grado de enmascaramiento permite clasificar a los ensayos clínicos en:

- **Abiertos**, cuando no existe enmascaramiento, por tanto el investigador y el sujeto conocen el tratamiento.
- **Simple ciego**, cuando el investigador conoce el tratamiento pero el sujeto lo ignora.
- **Doble ciego**, cuando tanto el sujeto como el investigador desconocen el tratamiento. Constituyen el paradigma del ensayo clínico.
- **Triple ciego**: El investigador, el sujeto y el analista de los resultados desconocen el tratamiento. A través del proceso de **evaluación ciega por terceros**, evalúan la respuesta personas distintas al investigador

### Los grupos de comparación

Los estudios clínicos comportan la existencia de al menos dos grupos de participantes, cuya asignación se realiza al azar. Ahora bien, el tratamiento puede realizarse de varias formas según la secuencia temporal en que los grupos reciban el tratamiento: En los estudios paralelos cada uno de los tratamientos se administra al mismo tiempo. En los estudios cruzados cada sujeto recibe de forma sucesiva cada uno de los tratamientos. En los secuenciales el número de sujetos no está previsto y se van comparando a medida que avanza el estudio.



## Las reacciones adversas

El Real Decreto sobre Ensayos Clínicos contempla un nuevo concepto denominado acontecimiento adverso definido como "cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos de investigación". Considera el Real Decreto que se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Además, si el seguro no cubre completamente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador y el titular del hospital son solidariamente responsables. Ello obliga a extremar las precauciones en la realización de ensayos clínicos más allá de las habituales en la práctica clínica.

## Normas de buena práctica clínica

Las normas de Buenas Prácticas Clínicas son un conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos.(11)

El Real Decreto las define como aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos. Señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (procedimientos normalizados de trabajo).(1)

Las normas de BPC han venido exigidas por los propios hechos. La realización de EC sin los debidos controles de calidad no sólo invalida sus resultados, sino que además deteriora gravemente la asistencia sanitaria. De ahí que las BPC no deban verse como una imposición administrativa y burocrática más, que encarece y dificulta la investigación clínica, sino como unas normas encaminadas a elevar la calidad tanto de la asistencia sanitaria como de la investigación clínica. Las BPC deben considerarse como el punto de partida de la asistencia, la investigación y la ética clínica. Si se tiene en cuenta que investigación y asistencia han ido secularmente por caminos no sólo distintos, sino también antitéticos, cabe decir que nos encontramos en una situación privilegiada, que debemos saludar como el comienzo de una nueva era. (6).

## Comités éticos de investigación clínica

### Requisitos

Los Comités éticos de investigación clínica estarán formados por siete miembros, de los cuales, dos al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos Licenciado en Derecho. Entre los miembros del citado Comité figurarán médicos, uno de los cuales será Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de Hospital y algún miembro del personal de enfermería. El titular del Centro debe garantizar que el Comité cuenta con los medios necesarios para realizar su cometido.

Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

### Funciones

El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y para la sociedad.

Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto, teniendo en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.

Evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse. Comprobará la previsión de compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades a que haya lugar.

Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril. BOE nº 114 de 13 de Mayo de 1993.
2. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. Med Clin (Barc) 1993; 100:780-787.
3. Moreno J, González Gabaldón B. El sistema social y la acreditación del ensayo clínico. Med Clin (Barc) 1990; 94:61-64.
4. Carné X, Moreno V, Porta M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. Med Clin (Barc) 1988; 92:72-77.
5. Dal-Ré Saavedra R. Investigación Clínica: El monitor de ensayos clínicos y la "buena práctica clínica". Med Clin (Barc) 1989; 92:174-177.
6. Gracia D. Entre el ensayo clínico y la ética clínica: las buenas prácticas clínicas. Med Clin (Barc) 1993;100: 333-336.
7. Ley 25/1990, de 20 de Diciembre, del Medicamento. BOE 22 de Diciembre 1990, 38237-38238 .
  1. Baños JE. Conceptos generales en investigación clínica. El ensayo clínico. Dolor (1994) 9: 122-127.
  2. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. Med Clin (Barc) 1993: 101: 20-23.
  3. Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Endema, 1989.
  4. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Zeneca Farma, 1993. [volver](#)