

LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

J.M. Prieto González

*Servicio de Neurología. C. U. Hospitalario de
Santiago*

NECESITAMOS MENOS INVESTIGACIÓN, MEJOR INVESTIGACIÓN Y UNA INVESTIGACIÓN ORIENTADA CON SENTIDO PRÁCTICO (Douglas Galtman, 1994).

La investigación científica en general y la investigación médica en particular tienen como objetivo final el conocimiento del mundo que nos rodea y en esencia su fin último es el beneficio que esto pueda aportar a la humanidad. Para que esto pueda llevarse a cabo existen una serie de métodos que son característicos y propios de cada rama de la ciencia. El desarrollo y las características de estos métodos de investigación se han modificado a lo largo del tiempo pero en ellos hay un aspecto común a todos que permanece sin modificación: el investigador.

En relación con la ética de la investigación científica hay dos aspectos a destacar:

- 1.- El planteamiento ético de la investigación
- 2.- La ética del investigador

1.- Planteamiento ético de la investigación

La finalidad de un estudio biomédico o de un ensayo clínico es conseguir un conocimiento generalizable acerca de un determinado aspecto, bien sea éste diagnóstico, pro-

filáctico o terapéutico y aunque existen diversas fases en el desarrollo de esta investigación, en un momento determinado el estudio debe aplicarse al ser humano.

La sociedad acepta que algunos de sus miembros asuman ciertos riesgos a cambio de que el investigador garantice una serie de aspectos:

- La calidad y utilidad del estudio
- La protección y el respeto de los sujetos que participan en el estudio
- La fiabilidad de los resultados obtenidos en el estudio.

Esto debe ser así porque la investigación en seres humanos en ciertos casos puede atentar contra los derechos y libertades de la persona, por lo que es indispensable que se tomen todas las medidas necesarias para respetarlo. En todo proyecto de investigación es preciso adjuntar un certificado de respeto a las reglas éticas que demuestre que el protocolo ha sido aprobado por un Comité de ética. Este **comité de ética** debe reunir al menos:

- Otro investigador familiarizado con el campo de investigación propuesto
- Un profesional de salud mental que debe evaluar la capacidad del sujeto para comprender el protocolo y ejercer libremente su elección
- Un representante oficial de la Institución en donde está trabajando el investigador.

Para resolver estos problemas se han elaborado diferentes códigos que se han ido modificando a medida que se avanzaba en el conocimiento legal y científico de los problemas que se plantean en un ensayo clínico y así hemos asistido a diversas modificaciones como la de Nüremberg en 1947, la de Helsinki

en 1964 y revisiones posteriores a esta, además de los códigos éticos particulares de cada país y/o de cada asociación científica.

Generalmente todos los centros hospitalarios nombran un **Comité de ensayos clínicos** que se encarga de analizar los aspectos éticos de los estudios realizados en humanos. En la aplicación de estos códigos hay dos principios básicos a tener en cuenta:

- 1.- Ventajas y riesgos de la investigación
- 2.- Consentimiento libre y consciente de los sujetos

1.- Un proyecto de investigación no puede ser aceptado si sus ventajas no superan a los riesgos que entraña para la salud pública y el bienestar físico y psíquico de los participantes.

En este sentido, si bien es importante profundizar en las ventajas del proyecto de investigación, es SIEMPRE obligado informar al Comité ético de todos los riesgos conocidos y eventuales a los que se pueden someter los sujetos del estudio. Esta información debe ser conocida no solo por el Comité ético sino también por cada uno de los sujetos que van a formar parte del estudio.

2.- El principio del consentimiento es el centro de la cuestión ética en investigación. Hay tres elementos a considerar:

- Principio de AUTONOMIA
- Principio de BENEFICENCIA
- Principio de JUSTICIA

En función del **principio de autonomía** los sujetos que van a formar parte del estudio tienen la libertad para decidir si participan o no en un ensayo clínico después de haberles informado adecuadamente. Esto es lo que se representa en el llamado **consentimiento**

informado y en él deben considerarse tres posibilidades:

- La toma de decisión consciente
- El consentimiento libre
- El consentimiento claramente expresado

En relación con la **toma de decisión consciente**, los sujetos que van a formar parte del estudio deben tener toda la información posible sobre el estudio y así, por ejemplo, se sugiere que en toda explicación se de siempre la siguiente información:

- Razón de ser del estudio
- Sistema de selección de los sujetos
- Beneficios y consecuencias del estudio
- Riesgos e inconvenientes previsibles
- Mecanismos para respetar el anonimato
- Duración de la participación en el estudio
- Derecho del sujeto a retirarse del estudio cuando lo desee.

En relación con el **consentimiento libre**, el investigador debe respetar los principios siguientes:

- No ejercerá ninguna presión, coacción o influencia sobre el sujeto
- Debe permitirse un período razonable de reflexión por parte del sujeto
- Se informará al sujeto que podrá retirarse del estudio cuando lo desee

El **consentimiento claramente informado** consiste en que en cualquier caso el consentimiento debe ser dado por escrito y en caso de existir algún tipo de dependencia entre investigador y sujeto, es conveniente que haya una tercera persona presente que sea neutral en el estudio y que oiga la explicación que se da.

El consentimiento escrito es más deseable cuanto mayor sea el riesgo de la investigación

ya que supone una forma de protección tanto para el sujeto como para el investigador.

El **principio de beneficencia** requiere que la relación beneficio/riesgo para el sujeto sea favorable, es decir, maximizar los beneficios y minimizar los riesgos e incomodidades para el sujeto estudiado.

El **principio de justicia** obliga a que todos los sujetos del estudio estén sometidos a los mismos beneficios y riesgos y que los sujetos seleccionados estén capacitados para defender sus propios intereses.

Otros aspectos que el investigador debe garantizar son la utilidad y aplicabilidad del estudio y la **calidad del ensayo**, es decir, su validez científica, la cual debe fundamentarse en dos aspectos básicos: (1) tamaño muestral y duración del estudio, y (2) existencia de un grupo control. Es fundamental tener en cuenta que el tamaño y la duración del estudio deben estar determinados antes de comenzar éste: aunque este aspecto se debe dar por supuesto, uno de los errores más frecuentes en investigación clínica es que el análisis de los datos se realice sin haber establecido previamente qué datos sobran en el estudio y cuántos sujetos deben estudiarse. En cuanto al grupo control éste debe ser adecuado al objetivo del estudio: su distribución por sexos, edad, características étnicas y otras variables a estudiar deben ser similares a las del grupo problema sin que existan diferencias significativas entre ambos.

Otro aspecto importante en investigación sanitaria es el que se refiere al respeto al anonimato y a la confidencialidad. El **anonimato** hace referencia a una situación en la que el investigador es incapaz de establecer una relación entre los datos específicos y el individuo del que se obtienen. La **confidenciali-**

dad hace referencia a una situación en la que el investigador puede establecer tal relación pero se compromete a no revelarla. Para que ambos aspectos sean respetados, el investigador debe tratar de:

- Codificar lo antes posible los datos de identificación
- Reducir al mínimo el número de individuos que codifiquen la información
- Asegurarse de que los datos sean disponibles solo por el equipo de investigación
- Proteger los datos del robo, reproducción, intercepción o difusión accidental.

Hay algunos casos en que la investigación puede realizarse sin consentimiento pero en los que en cualquier caso SIEMPRE ha de garantizarse la confidencialidad y el anonimato:

- Investigaciones que utilizan los dossiers de los pacientes.
- Investigaciones realizadas en sustratos biológicos humanos (muestras de sangre, orina, tejidos) almacenados en el centro.
- Investigaciones psicológicas y/o sociológicas sobre comportamiento humano espontáneo.

En resumen, los aspectos éticos que siempre deben ser tenidos en cuenta en un estudio en humanos son:

- 1.- Se debe explicar qué intervención va a realizarse a los participantes
- 2.- Se describirá el perfil sociodemográfico de los participantes
- 3.- Se describirá de qué forma se garantizará el bienestar de los pacientes
- 4.- Se describirá cómo se obtendrá el consentimiento informado
- 5.- Se justificará por qué los beneficios potenciales superan a los riesgos

6.- Se garantizará que el estudio está de acuerdo con la legislación

7.- Se debe disponer de la aprobación de la comisión ética del centro

2.- La ética del investigador.

Aunque no es mi intención realizar una crítica "a priori" de las investigaciones que se realizan ni presuponer una mala intención en los investigadores, alguno de los aspectos más negativos de la historia de la investigación es el que se refiere no tanto a los errores de interpretación o de planteamiento, sino al falseamiento consciente de los datos. El control de esos aspectos depende casi de forma exclusiva del propio investigador.

A medida que avanzamos en el siglo XX, se puede observar que (1) hay gran número de investigadores e investigaciones, y (2) hay gran cantidad de información científica en curso. De forma indirecta de esto es posible extraer dos conclusiones:

- Existe gran competencia

- Existe un exceso de información (o gran cantidad de información superflua).

En el primer estudio realizado por Price en 1951 se estableció por vez primera la **ley del crecimiento exponencial** de todos los aspectos medibles de la ciencia ("Little science, big science"). Este crecimiento exponencial se observa desde el siglo XVIII y una de sus características es que su ritmo es mucho más rápido que el de la mayoría de los fenómenos sociales. Así, cada 15 años se ha duplicado el número de revistas científicas. De su estudio, Price extrae otros resultados igualmente curiosos:

1.- El número de asteroides descubiertos en la última década es el 96% del total de asteroides conocidos.

2.- El número de artículos sobre rayos X, geometría no euclidiana o fisiología experimental en la última década es el 96% de la publicado hasta ahora.

3.- El número de los científicos vivientes actualmente es el 87,5% del de todas las épocas.

En España se cumple igualmente lo señalado por Price en lo que se refiere al crecimiento exponencial:

1.- El número de artículos médicos de autores españoles se duplicó entre 1978 y 1982.

2.- El número de publicaciones médicas españolas se duplicó desde 1967 a 1983.

El resultado de los estudios de investigación se publica en aproximadamente 639.000 revistas científicas que recogen unos 12 millones de artículos cada año.

No obstante a nadie se nos escapa que los científicos son sujetos reconocidos por la sociedad y así se sabe que un 67% de las personas consideran que "los científicos trabajan para el bien de la humanidad"; este reconocimiento deriva de una mitología referente a la investigación, es decir, al quizá excesivo reconocimiento de:

- Las personas (científicos)

- Su trabajo (investigación)

- Su repercusión (consecuencias prácticas)

- Su difusión (las publicaciones científicas)

Esto es debido a que el científico es visto por la sociedad como un individuo cualitativamente distinto y caracterizado por:

- Su inteligencia

- Su rigor

- Su objetividad

Sin embargo, los científicos son seres humanos, miembros de la sociedad y de nin-

gún modo distintos en cuanto a su inteligencia y a su honradez ya que, como señalamos antes, "hay muchos científicos y muchas publicaciones" por lo que:

- Hay gran competencia
- Hay prejuicios y ambiciones que condicionan la investigación
- Se trabaja con subvenciones que exigen resultados

De esta forma se ha pasado del científico como "persona que investiga para saber" al científico como "persona que investiga para producir" con lo que la ciencia se ha convertido en una carrera en la que el objetivo último es obtener prestigio y posibilidades de ascenso profesional; en gran medida esto va a depender del número de publicaciones. Esto es lo que hace que el interés de muchas publicaciones científicas sea limitado o nulo ya que si fuera de otra forma, si la evolución del conocimiento dependiera de número de publicaciones, la evolución sería mucho más rápida de lo que es en realidad.

Como esto no es así, sólo nos queda suponer que la mayoría de las publicaciones:

- Carecen de interés científico
- Los datos deben estar modificados total o parcialmente
- La metodología de los estudios es errónea
- Hay un sesgo de selección que depende:
 - Del curriculum del investigador
 - Del centro de trabajo
 - De las relaciones del investigador

Vamos a desgranar alguno de estos aspectos.

1.- Interés científico de los trabajos publicados

Cada vez es más frecuente ver estudios sociológicos en los que se señala que el progreso de la ciencia se debe en realidad a un

pequeño número de centros de investigación. En una revisión reciente de una Universidad americana se señala que el 35% de la literatura mundial no recibe ninguna cita, el 49% sólo una cita, el 9% dos citas, el 3% tres citas, el 2% cuatro citas, el 1% cinco citas y menos del 1% más de cinco citas.

En este sentido, otro de los aspectos interesantes en investigación es lo que se ha denominado "síndrome de Hollywood", entendiéndose como tal la aparición de un sinnúmero de autores, en ocasiones con una colaboración escasa o nula en el artículo que estamos leyendo. A principios del siglo el 80% de los estudios tenía una sola firma mientras que actualmente la media de autores por trabajo (índice firmas/trabajo) es próxima a 4. Esto pone de manifiesto la gran competencia que existe entre los investigadores y su necesidad de "hacer un curriculum".

2.- Los datos están total o parcialmente modificados

Entre el fraude puro y simple y la modificación o tergiversación más o menos sutil de los datos que se van a analizar para comprobar o demostrar una hipótesis de trabajo, hay una amplia gama de posibilidades ya descritas por Charles Babbage en 1830:

- Invención de los resultados
- Uso fraudulento de datos de otros investigadores
- Plagio de publicaciones de otros autores
- Repetición con distinta orientación de los propios trabajos
- "Maquillaje" de los datos omitiendo todo aquello que modifique el objetivo del estudio (es lo que en uno de los editoriales del BMJ se denomina "masaje de los datos" y

“tortura de los datos”).

Algunos de los ejemplos más escandalosos en relación con estos datos son los que se citan a continuación.

Estudios sobre el carácter hereditario del coeficiente intelectual realizados por Cyril Burt.

En los años 50 este autor intentó demostrar en estudios realizados con gemelos homocigotos que la inteligencia se heredaba. Veinte años después Leon Kamin demostró que la única explicación de esto era que la constancia de los resultados únicamente se podía deber a una invención de los resultados ya que éstos eran “demasiado redondos”. Después de una polémica interesante se pudo demostrar que efectivamente los datos eran inventados y que Burt nunca había estudiado parejas de gemelos.

Otros casos como el de Elías Alsbati (autor de publicaciones fraudulentas en temas de inmunología y oncología), David Baltimore (biólogo molecular y premio Nobel, firmante de un artículo en la revista “Cell” que finalmente se demostró que era falso) o el más reciente de Robert Gallo, supuesto descubridor del virus VIH y publicador de 418 artículos científicos en revistas de alto impacto entre 1981 y 1990; en 1984 publicó en Science un artículo en el que señalaba que había aislado un virus que crecía en una línea celular y posteriormente se pudo demostrar que éste era el virus LAV que le había enviado Luc Montagnier del Instituto Pasteur de París - que a su vez había publicado sus observaciones en Science en 1983-. Entre 1980 y 1984 Breuning publicó 20 trabajos sobre el tratamiento farmacológico de niños hiperactivos que tenían retraso mental y demostraba que

los fármacos estimulantes eran más efectivos y con menos efectos secundarios que los fármacos tranquilizantes basando estas conclusiones en cientos de sujetos estudiados; fue denunciado por uno de sus colegas y en 1987 el National Institute of Mental Health (NIMH) que comprobó que no se había realizado ninguno de los estudios citados y en septiembre de 1988 fue declarado culpable.

En mayo de 1985 el Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de California comunicó que de 135 artículos publicados por Robert Slutsky en revistas de Radiología y Medicina nuclear, 60 tenían anomalías estadísticas que ponían de manifiesto que los datos estaban inventados.

Con el Halción (triazolam) la compañía Upjohn ocultó datos acerca de sus efectos secundarios desde el año 1974 con lo que este producto fue utilizado por la población como “una excelente pastilla para dormir” durante 20 años. Cuando en octubre de 1991 la BBC realizó el reportaje titulado “La pesadilla del Halción”, se desencadenó una polémica de descalificaciones tras la que se pudo llegar a comprobar que durante esos 20 años la compañía Upjohn había ocultado datos de efectos secundarios tales como paranoia, ansiedad, nerviosismo, agresividad o amnesia; en la solicitud que había realizado a la FDA con el número de protocolo 321 ocultó parte de esa información. Cuatro de los revisores del protocolo fueron cesados por “mala conducta profesional”.

Hagström comprobó en una encuesta propia que un 25% de los científicos encuestados se quejó de que sus ideas habían sido robadas por otros o al menos no les habían reconocido sus ideas.

Todos ellos son ejemplos de cómo en investigación “la mala práctica cubre un amplio espectro en cuyo extremo inferior se sitúa la publicación duplicada y en cuyo extremo superior se hallan el fraude y el plagio”.

De estos datos de fraude en investigación, uno de los aspectos más negativos es no solo la pérdida de confianza en lo que se publica, sino también el hecho del poco interés de muchas revistas científicas en publicar cuáles de sus artículos pueden ser sospechosos de fraude; esto obedece a dos razones fundamentales:

- Razones legales
- Razones comerciales

Desde el punto de vista legal la política de la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU es que “una retracción será publicada si únicamente se establece que el autor o alguno de los coautores o sus representantes legales aceptan retractarse de esa publicación”. Por otra parte, de 133 instituciones médicas de EEUU y de Canadá, sólo 2 de ellas tienen redactados procedimientos para el control de la mala conducta y fraude en investigación biomédica (JAMA, 1990).

Desde el punto de vista comercial, los editores de algunas revistas consideran que la demostración de fraude en alguna de sus publicaciones afectaría a las ventas y credibilidad de la revista y esta es la razón por la que no tienen interés en publicar las retractaciones.

Otro aspecto de interés en relación con el fraude científico es el uso que hacen otros autores bienintencionados de esa información. El trabajo de Breuning fue citado en 200 ocasiones en un total de 86 artículos y un libro coeditado por él que fue citado 14 veces (además un capítulo de un libro citado como

“en prensa” nunca fue publicado y sin embargo estaba citado en una ocasión por otro autor. En un estudio publicado en 1990 por la revista JAMA se ha comprobado que 82 artículos retractados fueron posteriormente citados 733 veces y que la retractación reduce la subsecuente citación en sólo el 35% de los casos. Las razones para esto son diversas:

- Escasa información sobre la retractación de los autores
- Retracción poco consistente en su forma, terminología e indexación
- Poca atención al método utilizado por esos autores.

Otro aspecto en lo que se refiere a la investigación es el referente a los **obstáculos no científicos a la publicación** y en ese sentido hay que señalar varios aspectos:

1.- Cuando la investigación es subvencionada, el tipo de investigación que se va a realizar dependerá de la política de investigación diseñada, por lo que los estudios que podrían ser de gran interés pueden quedar “a la espera” o simplemente olvidados.

2.- Cuando el autor de un estudio es poco conocido va a tener más dificultades para que su trabajo sea publicado; por el contrario, un autor de prestigio reconocido podrá publicar con mayor facilidad aunque el estudio carezca de interés o incluso se pueda invalidar en caso de ser analizado por observadores neutrales. También según que el analista que valora el trabajo sea “amigo” o “enemigo” habrá más o menos dificultades en que el estudio sea publicado.

3.- La publicación de los resultados de un estudio es más fácil si éstos son resultados positivos. Esto introduce una variable impor-

tante que es lo que se denomina "sesgo de publicación" que es uno de los aspectos a valorar cuando se realiza un metaanálisis. Indudablemente hay un factor psicológico a la hora de realizar una publicación: el interés práctico de decir en un artículo que un determinado tratamiento no tiene ninguna validez es escaso. Por esta razón cuando se realiza una investigación es necesario y, yo diría que obligado, señalar cualquier tipo de resultados, aunque éstos sean negativos ya que con ello evitamos el sesgo de publicación. Al fin y al cabo, un resultado negativo también es un resultado.

De este caudal de aspectos negativos que he señalado creo que también queda una ventana para la esperanza y en cualquier caso identificar el problema debería permitir saber buscar soluciones. España está en un nivel medio en cuanto al número de investigadores, publicaciones e inversión científica por lo que muchos de esos problemas y presiones son menores y probablemente el número de fraudes científicos será menor.

Existen una serie de medidas de control de calidad en ciencia que permiten realizar un control relativamente fiable de lo publicado por un autor o un determinado grupo de investigación:

- Índice de difusión internacional
- Índice de impacto
- Índice de circulación
- Índice de productividad, que es el logaritmo del número anterior y que actualmente se considera el más adecuado para la valoración comparada de autores y grupos.

Correspondencia: Dr. José M^a Prieto González. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. C/ Galeras s/n 15703 Santiago de Compostela

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FERRARA JJ. The Hollywood syndrome (I want to see my name in headlines). *JAMA* 1984; 252: 765.
- 2.- *JAMA*, Marzo de 1990 (número especial dedicado a la revisión de artículos biomédicos).
- 3.- LOPEZ PIÑERO JM, TERRADA ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (II). La comunicación científica en las distintas áreas de las ciencias médicas. *Med. Clin. (Barc.)* 1992; 98: 101-106.
- 4.- LOPEZ PIÑERO JM, TERRADA ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (III). Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med. Clin. (Barc.)* 1992; 98: 142-148.
- 5.- TAUBES G. Measure for measure in science. *Science* 1993; 260: 884-886.
- 6.- DYER C. Upjohn deliberately suppressed knowledge, say QC. *BMJ* 1994; 308: 292.
- 7.- DYER C. Memo suggests Upjohn concealed Halcion side effects. *BMJ* 1994; 308: 677-678.
- 8.- COHEN J. HHS: Gallo guilty of misconduct. *Science* 1993; 259: 168-170.
- 9.- TAUBES G. Misconduct: views from the trenches. *Science* 1993; 261: 1108-1111.