

EL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y LOS ENSAYOS CLÍNICOS PUBLICADOS

Ruiz-Canela López M, Martínez-González MA.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud

Pública. Universidad de Navarra.

Introducción

En 1997 se conmemora el cincuenta aniversario de la elaboración del Código de Nüremberg. Éste, junto con la Declaración de Helsinki, son los dos grandes pilares sobre los que se apoya la ética de la investigación con seres humanos.

Progresivamente, en la legislación de muchos países se han ido incorporando los requisitos éticos señalados en estos documentos. Por tanto, los elementos mencionados en estos acuerdos como, la obtención del consentimiento informado previo a la realización de un ensayo clínico, no sólo son ya un requisito ético sino también legal. Sin embargo, la obligación legal puede transformar lo que era un exigencia ética por parte del investigador, en un enero trámite burocrático dentro de la complejidad de documentos que requiere la elaboración de un ensayo clínico.

De igual forma, es frecuente en las revistas biomédicas, imponer como requisito de publicación de un ensayo clínico, la obligación de indicar que el estudio fue aprobado por un Comité ético (en España, Comité ético de investigación clínica) y la obtención del consentimiento informado. Sin embargo, todavía son abundantes los ensayos clínicos en los que no se menciona la obtención del

consentimiento informado. El Dr. Herranz, en un artículo reciente sobre el consentimiento informado, señala que en el último volumen de 1994 de Medicina Clínica es frecuente omitir que se obtuvo el consentimiento informado (1). Aunque incluye estudios que no son ensayos clínicos, se trata de una revista médica de reconocido prestigio. Por otra parte, en un estudio realizado en Holanda se demostró que sólo en el 62% de los ensayos clínicos publicados en 1993 y 1994 de cuatro revistas de geriatría, se indicaba la obtención del consentimiento informado (2). Estos autores indican la necesidad de explicar de forma más detallada la obtención del consentimiento informado, ya que se trata de sujetos ancianos que, en algunos casos, pueden tener disminuida alguna facultad que dificulte la comprensión del ensayo clínico en el que van a intervenir.

Se aprecia, por tanto, que a pesar de las políticas editoriales de las revistas biomédicas, resulta relativamente frecuente la omisión, en la publicación, del cumplimiento de los requisitos éticos mínimos para realizar un ensayo clínico.

No obstante, puede parecer superfluo señalar estos requisitos éticos en el ensayo clínico publicado y ésta es una discusión ya antigua como aparece en un artículo del Hasting Center Report sobre ética y editores (3). Los autores, de la universidad de Florida y del instituto Kennedy de ética, evalúan la inclusión del consentimiento informado en los estudios de investigación con seres humanos, sobre 1575 estudios publicados en el último volumen de 1977 de un total de sesenta y nueve revistas. Sólo en el 23% se menciona la obtención del consentimiento informado.

Aunque este estudio sea ya clásico, resulta muy interesante por los comentarios posteriores de editores de distintas revistas científicas. Entre ellos se encuentra el editor del *New England Journal of Medicine*, que se muestra escéptico ante la rutina de incluir la obtención del consentimiento informado en los trabajos publicados. Entre otros problemas, plantea si los editores tendrían que verificar si realmente se realizó el consentimiento.

Lógicamente, siempre se puede falsear la información que se manda a una revista, pero esto puede ocurrir no sólo con los aspectos éticos. Por otra parte, si se incluyen aspectos que puedan aclarar las circunstancias en las que se dio la información al paciente, será una prueba más de la autenticidad de la obtención del consentimiento.

El cumplimiento de los requisitos éticos de una investigación es una garantía de la calidad de un trabajo y por tanto debe ser valorado al mismo nivel que los aspectos metodológicos del estudio (4). Sin embargo, en los trabajos de revisión de los ensayos clínicos publicados no se suele incluir una evaluación de los aspectos éticos de forma exhaustiva.

Objetivo

Estudio de las cartas al editor de revistas biomédicas que señalan posibles aspectos no éticos relacionados con el consentimiento informado en ensayos clínicos publicados.

Método

Se está realizando un evaluación sistemática de los aspectos éticos y metodológicos de ensayos clínicos publicados entre 1993 y

1995. Los artículos evaluados son recogidos de cuatro revistas médicas de gran impacto en la actualidad, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *The Lancet* y *British Medical Journal* y además, a través de una búsqueda en Medline de ensayos clínicos publicados por investigadores españoles.

Para la evaluación de los ensayos se elaboró una lista de revisión protocolizada. Se partió de una búsqueda de listas de revisión publicadas, encontrando un total de 43. De ellas se recogieron preguntas sobre aspectos éticos y metodológicos aunque la frecuencia de las primeras era escasa (5). Posteriormente se añadieron las modificaciones sugeridas por seis epidemiólogos y un experto en ética médica.

Junto a la revisión de los ensayos clínicos publicados se está realizando la búsqueda sistemática de las cartas al editor que incluyen alguna crítica ética o metodológica de los ensayos clínicos publicados en el periodo que abarca el estudio. Se describen cuatro de las cartas encontradas en las que se plantean como problema ético algunos aspectos relacionados con el consentimiento informado.

Resultados.

Se han revisado, hasta el momento, 267 ensayos clínicos publicados. Al mismo tiempo se recogieron las cartas al editor con críticas éticas o metodológicas. En total son diez las cartas al editor que contienen alguna crítica ética a algún ensayo clínico publicado en la misma revista y dieciocho las que contienen una crítica metodológica. De las que contenían aspectos éticos, seis hacían referencia

al consentimiento informado. Las cartas corresponden al 38% del total de las secciones de cartas al editor de las cuatro primeras revistas durante el periodo de 1993 a 1996.

Se recoge un resumen del contenido de cuatro cartas al editor que fueron publicadas en 1996 y hacen referencia a ensayos clínicos realizados en 1995.

Comentarios a un ensayo clínico publicado en *N Engl J Med*, sobre "Fallo hepático y acidosis láctica debida a fialuridina (FIA), un nucleósido análogo de investigación para la hepatitis B crónica"(6). En este estudio se producen cinco muertes debidas al nuevo tratamiento. El autor de la carta señala la existencia de interferón como tratamiento para esa enfermedad. El interferón tiene un 30% de efectividad y estaba especialmente indicado para el tipo de pacientes que incluía el estudio. Se cuestiona sobre el grado de información que recibieron los pacientes, que no habían sido tratados previamente con interferón, sobre este tratamiento antes de dar su consentimiento. El autor del ensayo aclara que todos los pacientes fueron informados de las terapias habituales y que, sólo aquellos que ya habían tomado o rechazado el interferón, fueron incluidos en la terapia con el nuevo tratamiento.

El segundo ensayo clínico fue publicado en *BMJ* con el título "Comparación de los efectos terapéuticos y los datos de mortalidad de levodopa y levodopa combinada con selegilina en pacientes con enfermedad prematura de Parkinson de grado medio"(7). El autor de la carta se plantea la duda, desde un punto de vista ético, sobre la continuación del ensayo, cuando se habían encontrado, en el análisis realizado un año antes de su publi-

cación, unas diferencias significativamente estadísticas en los índices de mortalidad entre ambos grupos, siendo este resultado la causa para detener de forma anticipada otros estudios. Los investigadores señalan que después de una deliberación cuidadosa decidieron que todos los pacientes del grupo asignado a selegilina, debían ser informados de los resultados antes de la publicación y, como precaución, aconsejados para que abandonaran la selegilina.

El tercer artículo fue publicado en *JAMA* sobre "El tratamiento de la esquizofrenia con clozapina". En este ejemplo, el artículo criticado hablaba sobre un paciente que había intervenido en un ensayo clínico. Este ensayo había sido diseñado para demostrar la eficacia de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia comparándolo con placebo. En la carta se cuestiona el uso del placebo y del estudio en general, al indicar que ya era conocida en 1988 la eficacia de la clozapina. Se cuestiona si el paciente psicótico estaba en condiciones para dar un consentimiento válido y si claramente entendió que no iba a estar bajo tratamiento durante un periodo de tiempo determinado. El autor del ensayo explica que el previo consentimiento informado por escrito fue requerido para poder entrar en el estudio. La conformidad y comprensión de los procesos experimentales fueron monitorizados regularmente a lo largo del estudio. La retirada del consentimiento, en cualquier momento y sin ninguna justificación, estaba siempre justificada para abandonar el estudio.

Finalmente, la última carta versa sobre un estudio publicado en *LANCET* titulado "Ensayo clínico aleatorizado con estrepto-

quinasa, aspirina, y la combinación de ambos, para el tratamiento del infarto isquémico agudo”(9). La polémica de este estudio se debe a que los autores del ensayo defienden, basándose en estudios anteriores, que los pacientes prefieren someterse a un riesgo de muerte si los posibles beneficios son una mejora de la incapacidad que se produce después de un infarto. En este caso son varias cartas en las que se critica la ética del estudio y por tanto cuestionan que, en algunos casos dada la situación crítica de los pacientes, se hiciese sin su consentimiento. También se cuestiona el grado de comprensión de los problemas potenciales por parte de los pacientes que sí dieron su consentimiento, dado que la decisión tomada podía tener graves consecuencias y que el tiempo de decisión era muy corto. Los autores del ensayo, no hacen referencia en su respuesta al consentimiento informado. Sólo indican otros ensayos similares que habían sido aprobados por comités de ética.

Discusión

La aparición de cartas al director criticando algunos aspectos éticos de los ensayos clínicos, pone de manifiesto que, sobre todo en algunos casos más conflictivos, se debería dar una mayor cabida a la discusión ética en los artículos publicados.

La necesidad de la realización de los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos es hoy en día indudable. Sin embargo, hay que recordar que la finalidad de éstos es conseguir una mayor calidad en el tratamiento, diagnóstico o pre-

vención de las distintas enfermedades, por tanto, lograr un mejor servicio al paciente.

Por tanto, los autores de los ensayos clínicos deberían incluir siempre en la publicación, la mención expresa de la obtención del consentimiento informado. Además, en aquellos casos en los que pueda haber una duda ética en el estudio, debería hacerse más explícita la información dada al sujeto. De igual forma, en el caso de pacientes con alguna incapacidad o dificultad que no le permita una total comprensión, deberían incluirse los procedimientos adicionales realizados para lograr que el ensayo se realice con el respeto total a la dignidad de la persona que conlleva el derecho a ser informado correctamente - ella o su representante -. La responsabilidad de la obtención del consentimiento informado y su inclusión en el ensayo clínico publicado recae sobre todo en el investigador. Éste debe dejar clara constancia de que la obtención del consentimiento informado se realizó siempre en unas condiciones que permitan la comprensión total por parte del sujeto de investigación.

Se ha defendido la mayor participación de los pacientes en la realización e incluso diseño de los ensayos clínicos (10,11). Es necesario que los sujetos de investigación se sientan co-responsables en el proceso de investigación de las nuevas técnicas terapéuticas o diagnósticas. Para ello es preciso, entre otras cosas, que los pacientes no se vean como meros instrumentos, para poder alcanzar nuevos conocimientos en las Ciencias de la Salud. Un indicador de hasta que punto esto pueda ser cierto es el trato que reciben los aspectos éticos, es decir, los

referentes al respeto a la persona, en los ensayos clínicos publicados.

La preocupación por la ética, reflejada en todos las fases de un trabajo de investigación, al final, será siempre un esfuerzo que se verá recompensado.

REFERENCIAS

- 1 Herranz G. De la obtención del consentimiento libre e informado y de la función de los comités de ética de investigación. *Mapfre Medicina* 1996; 7(supl.IV): 41-6.
- 2 Olde Riddert MGM, ten Have HAMJ, Hoefnagels WHL. Informed consent in biomedical studies on aging: survey of four journals. *BMJ* 1996; 313: 1117.
- 3 Brackbill Y, Hellegers AE. Ethics and Editors. *Hasting Center Report* 1980; April: 20-4.
- 4 Amdur RJ, Biddle C. Institutional review board approval and publication of human research results. *JAMA* 1997; 277: 909-14.
- 5 Ruiz-Canela M, Guillén F, Aguinaga I, Hernández I, Martínez González MA. Evaluación de aspectos éticos en listas-guía de revisión de ensayos clínicos. *Gaceta sanitaria* 1996;56 (supl.2):120.
- 6 Bari A. Severe toxicity of fialuridine (FIAU) (Carta). *N Engl J Med* 1996; 334:1135.
- 7 Jellinger KA. Causes of death need confirmation (Carta). *BMJ* 1996; 312: 704.
- 8 Orr RD. Clozapine for treatment of schizophrenia (Carta). *JAMA* 1996; 275:186-7.
- 9 VVAA. Multicentre acute stroke trial-Italy (Carta). *Lancet* 1996; 347:391-3.
- 10 Chalmers I. What do I want from health research and researches when I am a patient?. *BMJ* 1995; 310: 1315-8.
- 11 Baum M. New approach for recruitment into randomised controlled trials. *Lancet* 1993; 341: 812-3.