

¿ES SUFICIENTE LA INFORMACION ETICA EN LOS ENSAYOS CLINICOS PUBLICADOS?

Miguel Ruiz-Canela López

*Departamento de Medicina Preventiva y Salud
Pública de la Facultad de Medicina de la
Universidad de Navarra.*

Miguel Angel Martínez González

*Profesor adjunto y director de Departamento de
Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad
de Medicina de la Universidad de Navarra.*

Belén Fernández-Créhuet Santos

*Residente de año uno de Medicina de familia en
Málaga.*

Enrique Gómez Gracia

*Profesor titular del Departamento de Medicina
Preventiva de la Universidad de Málaga.*

Joaquín Fernández-Créhuet Navajas

*Catedrático de Medicina Preventiva y Salud
Pública. Universidad de Málaga.*

Introducción.

El ensayo clínico es el tipo de estudio que permite obtener una mayor inferencia causal en la investigación con seres humanos. Sin embargo, a lo largo de la historia de los ensayos clínicos ha habido autores que han criticado la calidad metodológica de muchos ensayos publicados. En algunos trabajos se ha demostrado que los estudios con errores metodológicos tienden a sobrestimar la relación causal obtenida¹. Podríamos afirmar que sólo los ensayos clínicos que reúnen unos requisitos básicos de calidad metodológica son los adecuados para encontrar inferencias causales válidas.

Con el fin de incluir en la publicación todos los aspectos metodológicos que pue-

den influir en la calidad de un ensayo clínico, existen unas normas para la publicación de ensayos conocidas por las siglas en inglés CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials². Un total de once expertos en epidemiología, estadística y editores de revistas biomédicas establecieron una serie de aspectos que consideraron que deberían estar reflejados en los estudios publicados. Para ello elaboraron una lista-guía en la que indicaban la información que se debería incluir en cada una de las partes de un artículo científico: título, resumen, introducción, método, resultados y discusión.

Lógicamente esta iniciativa es de gran utilidad, ya que permite al lector evaluar con mayor objetividad la calidad del estudio que está leyendo y, en consecuencia, aceptar o no las conclusiones obtenidas por los autores. De hecho, son varios los editores que han decidido incorporar en su revista estas normas.

En dichas normas no están incluidos los aspectos éticos. Además de que no intervino ningún experto en ética, quizás la finalidad estuvo exclusivamente enfocada hacia la metodología de los ensayos clínicos. Independientemente de si deberían haberse incluido o no en estas normas, podríamos preguntarnos: ¿deberían ser mejor informados los lectores sobre los aspectos éticos de los ensayos clínicos publicados? Y teniendo en cuenta que, los aspectos éticos más importantes son la aprobación por un comité ético y la obtención del consentimiento informado, podríamos concretar, ¿deberían incluirse en los ensayos clínicos estos dos aspectos?

Obviamente, si están recogidos en la declaración de Helsinki como uno de los aspectos fundamentales en la investigación

con seres humanos, pensamos que s   deberían ser incluidos en toda publicación. No obstante, parece que la realidad no se corresponde con la teoría. Del mismo modo que existen muchos ensayos clínicos publicados en los que no se informa sobre la metodología empleada, pueden existir muchos ensayos que no mencionan el consentimiento informado ni la aprobación por un comité   tico.

Existen pocos estudios que comprueben la inclusión de estos aspectos en los artículos publicados^{3,4,5}. En algunos el número de artículos revisados es peque  o⁵, y en otros casos^{3,4} incluyen otros estudios además de los ensayos clínicos, como pueden ser estudios observacionales.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue conocer la proporción de ensayos clínicos publicados que no incluyen la aprobación por un comité ético y/o la obtención del consentimiento informado.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de los aspectos éticos y metodológicos de ensayos clínicos publicados entre 1993 y 1995. Los artículos incluidos en la evaluación fueron todos los publicados en esas fechas en cuatro revistas médicas de gran impacto en la actualidad: *New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med*), *Journal of the American Medical Association* (*JAMA*), *The Lancet* y *British Medical Journal* (*BMJ*) y además, se seleccionaron todos los ensayos clínicos publicados por investigadores españoles entre 1993-1995 a través de una búsqueda en Medline.

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 escasa⁶. Posteriormente se añadieron las modificaciones sugeridas por 6 epidemiólogos y un experto en   tica médica. Finalmente, se hizo una prueba piloto con 25 ensayos clínicos, con una evaluación independiente por un segundo revisor.

La lista de revisión final consta de 63   tems. Está dividida en siete apartados:

Justificación y objetivos. Tipo de ensayo clínico. Diseño del ensayo clínico. Selección de los sujetos. Tamaño de muestra. Descripción del tratamiento. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta. Aspectos   ticos.

En este último apartado se encuentran los ítems referentes a la menc  n en el estudio de la aprobación por un comité   tico (CE) y la obtención del consentimiento informado (CI). Los resultados que se indican posteriormente hacen referencia a la no inclusión de la aprobación por un CE y/o la obtención del CI.

El criterio de inclusión fue todo estudio experimental⁷ que se lleve a cabo en seres humanos, ya sean pacientes o voluntarios sanos. Distinguiéndose de los estudios observacionales, los cuales se realizan sin que el investigador interfiera en el curso normal de los acontecimientos⁷. Se excluyeron los estudios experimentales no controlados a no ser que justificasen explícitamente la necesidad, por motivos de diseño, de obviar la comparación con un grupo control.

Resultados

El número total de ensayos clínicos incluidos para ser evaluados en el estudio fue de 764. Su distribución por revistas y años apare-

TABLA 1
Número de ensayos clínicos publicados en cada grupo (según la procedencia: revista en que se publicaron o publicados por autores españoles) entre 1993 y 1995

	1993	1994	1995	TOTAL
N Engl J Med	78	59	81	218
Lancet	63	73	67	203
BMJ	43	27	35	105
JAMA	18	36	27	81
Españoles	54	58	45	157
Total	256	253	255	764

ce en la tabla 1. El número de ensayos clínicos por revista oscila entre los 218 publicados en N Engl J Med y los 81 en JAMA. Por años, el número de estudios publicados es muy similar.

En la tabla 2 se recoge el porcentaje de ensayos en los que se ha omitido la mención sobre el consentimiento informado y/o la aprobación por un comité ético (CI/CE). BMJ es la revista en la que se produjo esta omisión con mayor frecuencia (53%). En segundo lugar, se encuentran las publicaciones de autores españoles (46,5%), a continuación, JAMA (31%), Lancet (35%) y finalmente N Engl J Med con un 24%.

La proporción de artículos que no incluyeron CI/CE se mantiene constante a lo largo del periodo

estudiado, oscilando entre un 36 y 37%. Según la revista estudiada encontramos que en JAMA aumenta la mención de CI/CE a lo largo de los tres años, pasando de un 38,9 de omisiones en 1993, a un 33,3% en 1994 y un 22,2% en 1995. En N Engl J Med también aumentó la mención de estos aspectos. No obstante, no se encontró una tendencia lineal significativa en ambos casos. Por otra parte, en Lancet es importante el incremento del número de omisiones en 1995 con respecto a 1993 y 1994.

En las revistas con autores españoles hay un aumento en el número de omisiones, destacando el incremento en 1995. Y en BMJ, no

TABLA 2
Porcentaje de ensayos clínicos en los que no se incluye el consentimiento informado y/o aprobación por un Comité ético. Clasificación por revistas y años

	1993 % (IC)	1994 % (IC)	1995 % (IC)	TOTAL (%)
BMJ	53,5 (37,7-68,8)	51,9 (31,9-71,3)	54,3 (36,6-71,2)	53 (43,3-63,1)
Lancet	31,7 (20,6-44,7)	30,1 (19,9-42)	43,3 (31,2-56)	35 (28,4-42)
JAMA	38,9 (17,3-64,3)	33,3 (18,6-51)	22,2 (8,6-42,3)	31 (21,1-42,1)
N Engl J Med	26,4 (17,5-38,2)	23,7 (13,6-36,6)	22,2 (13,7-32,8)	24 (18,8-30,6)
Españoles	44,4 (30,9-58,6)	44,8 (31,7-58,5)	51,1 (35,8-66,3)	46,5 (38,5-54,6)
Total	37,1 (31,2-43,3)	36 (30,1-42,2)	36,9 (30,9-43,1)	37 (33,4-40,2)

*IC: Intervalo de confianza.

hay una variación importante a lo largo de los tres años.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran que la proporción de artículos publicados en los que no se incluye el CI y/o la aprobación por un CEIC, es relativamente elevada.

Existen pocos estudios sobre la frecuencia en la que aparecen estos aspectos éticos en los ensayos clínicos publicados. Una revisión de cuatro revistas de gran impacto en Geriátría, recoge 586 artículos, incluyendo estudios de investigación en general, publicados entre 1993 y 1994³. Las variables recogidas fueron el tipo de sujetos, el diseño del estudio, y si los procedimientos del consentimiento informado y la aprobación por un comité ético fueron mencionados. Encontraron que en un 71% de los artículos no se mencionaba el consentimiento informado y en el 79,5% no se mencionaba la aprobación por un comité. Si nos referimos sólo a los ensayos clínicos el porcentaje es inferior, un 38 y 51% respectivamente, resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.

Otra revisión se realizó en una revista de Pediatría sobre todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 1982 y 1996⁴. Encontraron que 112 artículos de un total de 249 (45%) no indicaron que se obtuvo el consentimiento informado.

En un estudio español, se revisaron los aspectos metodológicos y éticos de los ensayos clínicos publicados en tres revistas españolas entre 1985 y 1991⁵. El número total de ensayos clínicos estudiados fue de 59. En un 92% de los ensayos no se incluyó la aprobación por un comité ético y en un 71% no se

indicó la obtención del consentimiento informado. Los resultados obtenidos son muy superiores a los de nuestro estudio. Sin embargo, sólo se incluyeron tres revistas publicadas en castellano.

Uno de los motivos por los que se debería incluir información sobre la obtención de estos aspectos éticos es el hecho de que todavía son frecuentes los artículos en los que se plantean problemas éticos sobre estudios realizados recientemente. Un ejemplo es el debate surgido a raíz de un artículo publicado en la revista *New England Journal of Medicine*⁶, donde se critica la realización de quince ensayos clínicos en países subdesarrollados. Según el autor, en estos ensayos clínicos se violaron unas directrices dirigidas específicamente a los problemas éticos de los estudios realizados en países subdesarrollados. Estos estudios tenían como objetivo encontrar nuevos fármacos antiretrovirales para prevenir la transmisión perinatal del virus VIH. Los autores critican la metodología que emplearon estos estudios: el ensayo clínico aleatorizado con placebo. Ya antes hubo un grupo de mujeres que fueron asignadas a placebo y se les negó un tratamiento con eficacia comprobada que es la zidovudina⁹.

Un editorial de ese mismo número de la revista criticaba severamente estos ensayos clínicos¹⁰. La editora, Marcia Angells, indica que en la Declaración de Helsinki se indica que el grupo control debe recibir el mejor tratamiento convencional, no el disponible a nivel local. También afirma que la investigación en el Tercer Mundo es realmente muy atrayente, ya que es más fácil de financiar y los requisitos legales son menos restrictivos... termina diciendo que, muchos ensayos clínicos son realizados en el Tercer Mundo simple-

mente porque no podrían ser realizados en el país del organismo que financia el estudio.

Algunos de los trabajos criticados fueron financiados por organismos pertenecientes a países desarrollados como es el caso de los National Institutes of Health. En respuesta al artículo anterior y al editorial, apareció otro editorial firmado por investigadores de los National Institute of Healths y los Centers for Disease Control and Prevention¹¹, donde estos autores explican las razones por las que consideran justificados los estudios realizados. Afirman que la eficacia de la zidovudina fue demostrada en un estudio realizado en Estados Unidos, en el cual el fármaco requería unas condiciones de aplicación muy difíciles de conseguir en un país subdesarrollado y por otra parte, tampoco estaba asegurada la seguridad del fármaco en dichas mujeres. Además, el coste que supone dicho tratamiento es demasiado elevado para estos países y citan un ejemplo: en Malawi, la cantidad necesaria para tratar a una sola madre y a su hijo sería más de 600 veces mayor que la asignación anual per capita destinada al cuidado de la salud. Por tanto, estos autores defienden el uso de placebo en el grupo de comparación en estas circunstancias.

Por otra parte, existe una gran controversia sobre si en determinadas investigaciones se debería obtener el consentimiento informado de los sujetos que intervienen. En posteriores análisis de nuestra base de datos tendremos que tener en cuenta la gran variedad de estudios incluidos a la hora de llegar a conclusiones definitivas a este respecto. Existen estudios cuya finalidad es la de promover un determinado método para educación para la salud por ejemplo o bien intervenir sobre

un determinado aspecto de la actuación del médico. Se trata de diseños en los que el consentimiento informado podría sesgar el resultado o bien en los que resulta muy difícil su obtención. Este motivo puede ser quizás la causa por la que BMJ sea la revista en la que menos se incluyen los aspectos éticos, ya que es en la que se incluyen más estudios que se pueden considerar estudios de prevención primaria con asignación aleatoria de la intervención preventiva, pero que se alejan bastante de los ensayos clínicos clásicos.

Precisamente en British Medical Journal, han surgido una serie de artículos sobre este problema. Los editores de esta revista querían conocer la opinión de los lectores sobre si se debían publicar estudios en los que no se pedía el consentimiento informado a los sujetos de investigación¹². Con este fin, publicaron un estudio en el que no se pidió el consentimiento a los pacientes incluidos¹³. Se trataba de comprobar la eficacia de una intervención sobre pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular. Los autores consideraron que el consentimiento antes de la aleatorización, informando al paciente sobre los detalles del estudio y sus objetivos, habría sesgado el resultado obtenido.

Las cartas al editor en relación a este tema fueron tan numerosas que tuvieron que ser publicadas en varios números de la revista. Las opiniones han sido muy diversas, estando enfrentadas las de aquellos que opinan que en ningún caso debe omitirse el consentimiento informado, frente a la de aquellos que consideran algunas situaciones en las que podría estar permitido no obtenerlo^{14,15}.

Por tanto, parece bastante útil indicar en la publicación si se obtuvo el consentimiento

informado y si no se obtuvo explicar las razones por las que no se obtuvo.

Recientemente se ha demostrado en un trabajo que la política de las revistas sobre la inclusión de estos aspectos éticos en la publicación es variable¹⁶. Dicho trabajo consistió en revisar las instrucciones para los autores de un total de 102 revistas. Se encontró que menos de la mitad (47%) incluían de forma explícita la aprobación del estudio por un comité ético como requisito previo a la publicación. Si se incluían sólo aquellas revistas que exigían el cumplimiento de los requerimientos uniformes para los manuscritos remitidos a revistas biomédicas o bien de la Declaración de Helsinki, el porcentaje se incrementaba hasta el 65%.

En referencia a este artículo la revista JAMA, indicó en un editorial¹⁷ una serie de recomendaciones a seguir en las publicaciones entre las que señaló la siguiente: las revistas deberían ser constantes al indicar la aprobación por un comité ético y la obtención del consentimiento informado en la sección "métodos" de los artículos publicados.

La recomendación de la revista es bastante clara y pensamos que muy acertada. Además, en ocasiones no será suficiente la indicación de que se obtuvieron estos requisitos *legales*. Existen situaciones que quizás requieran una mayor explicación sobre las circunstancias concretas del estudio, como puede ser en el caso de ancianos³.

Cuando no hay una especial mención a los aspectos éticos en un ensayo clínico publicado, quizás se deba a que no se le haya prestado la debida atención a estos aspectos en la realización del ensayo¹⁸.

Cualquier estudio con seres humanos debe tener siempre muy presentes a los sujetos de investigación, incluso, y quizás con mayor razón, cuando el objetivo no supone una mejora para él (ensayos clínicos fase I con sujetos sanos, por ejemplo). Por tanto, el cuidado de los aspectos éticos debe cobrar un gran relieve tanto en el diseño y en la realización como en la publicación del estudio.

Terminamos manifestando nuestro acuerdo con la opinión de la misma editorial de JAMA antes citada: "la información sobre la protección ética es esencial para la comprensión del lector y la evaluación de la calidad de la investigación y requiere poco espacio".

Bibliografía

1 Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. JAMA 1994; 272: 125-8.

2 Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-9.

3 Olde Riddert MGM, ten Have HAMJ, Hoefnagels WHL. Informed consent in biomedical studies on aging: survey of four journals. BMJ 1996; 313: 1117.

4 Campbell H, Boyd KM, Surry SAM. Journals should require routine reporting of consent rates. BMJ 1997; 315: 247.

5 Soto J, Galende Y, Sacristán JA. Calidad de los ensayos clínicos publicados en España: valoración a través del análisis de 3 revistas durante el período 1985-1991. Med Clin (Barc) 1994; 102: 241-5.

6 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.

7 Rothman KJ. Modern Epidemiology. Little Brown, Boston, 1986.

8 Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 853-6.

9 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.

10 Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997; 337: 847-9.

11 Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 1003-5.

12 Smith R. Informed consent: the intricacies. *BMJ* 1997; 314: 1059-60.

13 Dennis M, O'Rourke S, Slattery J et al. Evaluation of a stroke family care worker: results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 314: 1071-7.

14 Doyal L. Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent with three exceptions. *BMJ* 1997; 314: 1107-11.

15 Tobias JS. BMJ's present policy (sometimes approving research in which patients have not given fully informed consent is wholly correct. *BMJ* 1997; 314: 111-4.

16 Amdur RJ, Biddle C. Institutional review board approval and publication of human research results. *JAMA* 1997; 277: 909-14.

17 Rennie D, Yank V. Disclosure to the reader of institutional review board approval and informed consent. *JAMA* 1997; 277: 922-3.

18 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.