

## Validez y ética de la investigación clínica

Gastón Duffau T.<sup>1</sup>

Las características que definen una investigación éticamente satisfactoria corresponden a lo que en términos muy generales podría entenderse como "bien hecha", en el sentido de cumplir con los requisitos generalmente exigidos. Sin embargo, importantes aspectos se pueden escapar a una visión panorámica del asunto y aunque no se escapan y se conozcan, no siempre se da a cada uno la importancia que realmente tiene. Desde este punto de vista se puede decir que son reconocidos siete requisitos para una investigación clínica bien hecha desde un punto de vista ético<sup>1</sup>:

1. Valor científico o social,
2. Validez,
3. Selección equitativa de los sujetos de experimentación,
4. Relación riesgo / beneficio favorable,
5. Revisión independiente, en la etapa de proyecto,
6. Consentimiento informado,
7. En todo momento, respeto por los sujetos enrolados en el estudio.

El análisis del cumplimiento de estos requisitos en la etapa de proyecto de investigación ha sido descrito en un importante documento del Ministerio de Salud<sup>2</sup> donde se establece la necesidad de la existencia de comités de "Evaluación Ético-Científico Institucional". La separación conceptual de lo científico y lo ético no parece apropiada, en este punto, porque puede conducir y de hecho conduce al análisis por diferentes comités de un mismo problema: establecer si es ético un estudio que está en el carácter de propuesta.

De los requisitos mencionados es frecuente que se tenga particularmente presente el consentimiento informado, muchas veces como si fuese este el único o al menos el más importante de ellos. Acuerdos internacionales establecen que nadie podrá ser sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos. Pero, naturalmente, esto en ocasiones puede ser interpretado en el sentido que es suficiente con el consentimiento informado. Claramente ello no es así y el investigador debe cumplir con las otras 6 exigencias, sin excusa.

Como sea, de los 7 rubros a considerar, probablemente el menos autoexplicativo sea el referido a la validez de la investigación. Esta se debe entender como la medida en que los resultados de la investigación se acercan a la verdad. Puesto que la verdad no es conocida, la validez estará dada por el nivel de rigurosidad de la metodología empleada. Entonces, un estudio que no ha sido efectuado ajustándose al rigor metodológico, no puede ser considerado ético. Esto, en términos generales, aparece como satisfactorio, pero yendo a lo concreto mismo, no es común que se cuestione un estudio, por ejemplo, porque los autores escogieron un riesgo relativo o una diferencia de proporciones inusualmente grandes. Esto quiere decir que con el diseño propuesto se pesquisarán como "significativa" una diferencia o un riesgo relativo como el planteado o mayor que él, pero si el valor verdadero es menor aparecerá como que los grupos no difieren. O, por otro lado, una investigación con error beta elevado indudablemente: 0,40 ó 0,50, por señalar cifras difícilmente discutibles. Ello, a su vez quiere decir que los autores están dispuestos a tener una probabilidad de 40 ó 50% de no ser capaces de detectar una diferencia real. O presentar un tamaño muestral que a simple vista, para un ojo entrenado, es escaso, o emplear pruebas de hipótesis unilaterales sin el debido fundamento. El uso de pruebas

1. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

de hipótesis unilaterales está raramente indicado en investigación clínica y definitivamente puede considerarse que no procede en ensayos terapéuticos, donde aunque el investigador espera que el tratamiento nuevo sea mejor, de hecho no lo puede asegurar y, por otra parte, aun pudiera ser peor que el manejo estándar. Es también importante señalar que cuando un estudio resulta "negativo" puede ser debido a falta de poder de la investigación y que cuando resulta lo contrario y se detecta lo esperado se estima que no hay mucho que discutir sobre el punto. Sin embargo, es interesante y necesario verificar con qué poder de estudio fue detectado un determinado hallazgo, puesto que no resulta aceptable haber efectuado una indagación con un bajo poder. Aspectos de tal naturaleza no suelen aparecer destacados como éticamente cuestionables.

Sobre el poder de los estudios clínicos frecuentemente se olvida que en clínica se trabaja habitualmente con un nivel de 80%, es decir, con un error beta de 20%, lo que significa que tal es la probabilidad de "fracaso" en la detección de un hallazgo planificado detectar si es real. La no elección de un poder mayor generalmente está determinada por el deseo o necesidad de evitar requerir una muestra más numerosa, con todo lo que ello implica.

Es también importante señalar que siendo efectivo que el cálculo del tamaño muestral constituye una aproximación razonable basada de forma habitual en datos no necesariamente sólidos, deberá efectuarse toda vez que corresponda, pero además debe recordarse que existen técnicas bioestadísticas que permiten, de manera adecuada, efectuar evaluaciones sobre la marcha, que pueden sugerir la conveniencia de una finalización adelantada de la investigación, así como una reevaluación del tamaño muestral.

Es importante señalar que los aspectos éticos del proceso de investigar no permanecen fijos ni son rígidos, y muy por el contrario son bastante dinámicos. Es así como, con toda seguridad, en poco tiempo más se incorporará como requisito ético de todo proyecto que signifique indagación en humanos, la obligación del registro del mismo. Esto se refiere a lo siguiente: los proyectos son manejados con frecuencia en total reserva, lo que eventualmente significa que por una parte pocos saben de su existencia

y pocos saben del resultado, a menos que sea publicado, lo que no necesariamente ocurrirá<sup>3</sup>. Este tipo de manejo se puede prestar para repeticiones innecesarias, gastos evitables, a un desconocimiento de posibles efectos adversos y otros aspectos. Es por ello que se ha considerado indispensable establecer un registro general nacional de ensayos clínicos, desde proyecto hasta resultados, lo que ya se está poniendo en práctica en algunos países<sup>4</sup>. Esto permitiría tener acceso, por ejemplo, a estudios que no fueron publicados, no precisamente por falta del investigador, sino por ser víctimas del sesgo de publicación, que determina que investigaciones no concluyentes o "negativas" tienen menor probabilidad de ser aceptadas por los órganos de difusión.

Tal como lo indicado hasta el momento, deberíamos mencionar también la responsabilidad individual de cada investigador, que debe considerar como muy serio el entregar a otros la decisión de qué, cómo y cuándo se efectuará una investigación. Esta situación se da particularmente en los casos en que el investigador es un mero ejecutor de un estudio multicéntrico generado en otra parte y por otros, quienes han tenido la idea, planteado la hipótesis, planificado el proyecto y lo han financiado, siendo la participación del *ejecutor* solo esa, sin propiedad sobre los resultados, sin participar del análisis de estos ni intervenir en la publicación de lo investigado. Es aun posible que no se publique la investigación, por desinterés de quien financia, en lo que finalmente resultó. Conflictos de intereses son esperables, además, toda vez que el ejecutor ha recibido algunos beneficios como viajes a reuniones o asistencia a congresos o jornadas de la especialidad y otros. Es importante, entonces, señalar que la Comisión de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile ha establecido recientemente ciertos criterios para la aprobación de tal tipo de proyectos con el objeto, precisamente, de subsanar inconvenientes como los mencionados\*.

\* Criterios para la aprobación de proyectos multicéntricos de investigación:

1. Rigurosidad metodológica, 2. Claridad en todos los criterios para seleccionar los sujetos de investigación, 3. Conocimiento de todos los centros que par-

**Tabla 1**

Tipo de estudio en 68 proyectos o artículos para publicación, 1999-2000

Estudio	n	%
Ensayo clínico: controlado	6	8,8
no controlado	2	2,9
Estudio de cohorte	5	7,4
Estudio de prevalencia	6	8,8
Estudio de prueba diagnóstica	3	4,4
Corte transversal	1	1,5
Encuesta	2	2,9
Serie clínica (casos)	12	17,7
Casos clínicos (de 1 a 6)	14	20,6
Experiencia de laboratorio o descripción de valores de referencia	6	8,8
Descripción o evaluación de un programa de salud	4	5,9
Estadística de morbilidad o mortalidad	3	4,4
Puesta al día de un tema	4	5,9
Total	68	100,0

**Tabla 2**

Observaciones sobre aspectos que afectan o pueden afectar la validez en 68 estudios

1. No se indica cuál es el Universo del que se extrajo la muestra.
2. Diferencia clínicamente significativa a detectar, no expresada.
3. Riesgo relativo a detectar excesivo (Ej.: > 10).
4. No hay estimación del tamaño muestral o no hay fundamento del tamaño elegido.
5. Cálculo del tamaño muestral por la variable "más conveniente" para ello y no por la que requeriría mayor tamaño.
6. No se presenta tabla inicial que verifique el éxito de la asignación al azar de los pacientes.
7. Empleo de error alfa unilateral, sin explicación.
8. Promediar porcentajes que se refieren a totales diferentes.
9. Se proporcionan estadígrafos de tendencia central, omitiendo la dispersión.
10. Empleo de promedios y desviaciones estándar para variables sin distribución normal.
11. Empleo de pruebas de hipótesis paramétricas para variables ordinales.
12. Mostrar intervalos de confianza del 90%, cuando se estableció trabajar con un error alfa de 5%.
13. Texto y tablas con resultados diferentes.
14. Indagar factores de riesgo en casos pero no en controles.
15. Pérdida excesiva de casos durante el seguimiento (a veces más del 50%).
16. No describir el análisis de resultados y solo mencionar un programa computacional.
17. No se presentan resultados numéricos y solo se señala el valor de "p".
18. Características de pruebas diagnósticas sin intervalos de confianza.
19. Obtener conclusiones de resultados puntuales, sin considerar los intervalos de confianza.
20. Concluir inocuidad de un tratamiento al no detectar inconvenientes en un grupo muy pequeño (Ej.: 0/10).

ticipan en el estudio, 4. Acceso del investigador responsable ante la Facultad, en el curso de la investigación, a toda la información y resultados de los demás centros participantes, especialmente a aquellos que se refieren a los efectos adversos que pueden presentarse con las intervenciones experimentales, 5. Comunicación sobre el procedimiento y presentación de los documentos de consentimiento informado adecuados a la realidad cultural de nuestro medio y sujetos a la aprobación por la Comisión de Ética, 6. Declaración del investigador principal del propósito de publicar los resultados y libertad del investigador local para presentar o para publicar su experiencia, 7. Información sobre todos los beneficios de la participación en el proyecto para los sujetos incorporados, los centros participantes y para los investigadores locales, 8. Aprobación del Director de Departamento o Programa respectivo con un informe en el cual se apruebe la participación del académico y se establezca la relevancia del estudio.

En relación con la rigurosidad metodológica, podemos revisar, a modo de ejemplo, un conjunto de proyectos de investigación y principalmente artículos que hemos analizados en el último tiempo. Es así como en un total de 68 documentos señalaremos que correspondieron a los tipos de estudio que se muestran en la tabla 1. La clasificación es solo una aproximación razonable, ya que no fue realizada por varios observadores. Sin embargo, creemos que dará una idea cercana a la realidad del material que postula. Sobresale en la tabla el conjunto de casos y series de casos con un 38,3%. De los artículos que postulan a publicación en revistas de difusión del conocimiento biomédico en nuestro medio, es el más abundante. No obstante, con mucha frecuencia este tipo de presentaciones no acarrea un aumento del conocimiento sobre el tema que tratan. Los estudios propiamente diseñados con el fin de obtener información nueva han constituido solamente alrededor de un tercio del total de la muestra.

Las puestas al día de temas de interés, debemos decir que aún no se ciñen a las recomendaciones generalmente aceptadas para la realización de este tipo de estudios.

En este conjunto de artículos y proyectos es posible identificar variados inconvenientes que afectan o pueden afectar la validez de los resultados. Seleccionando aquellos inconvenientes que parecen menos subjetivos al observador, podríamos nombrar los indicados en la tabla 2. Aun cuando se menciona el total de 68, se tendrá presente que

lo señalado afecta básicamente a los estudios que buscan efectuar inferencias.

Si bien es cierto que en algunas oportunidades podría pensarse que solo se omitió parte de la información, este es un error metodológico bastante importante, justamente porque le resta transparencia al trabajo realizado y deja al lector sin elementos de juicio para mejor decidir y, además, porque este no puede suponer que intervino un olvido o descuido para justificar omisiones importantes.

Del examen de la tabla 2 es posible apreciar que se deslizan con aparente facilidad errores conceptuales de gran importancia que invalidan el proyecto o, si este ya fue realizado, los resultados obtenidos. Ello es muy serio, por cuanto habrá significado finalmente un injustificado gasto de tiempo, recursos materiales y humanos y habrá comprometido la participación de personas que consintieron someterse a molestias y algún grado de riesgo, en la confianza de efectuar una contribución al conocimiento.

## REFERENCIAS

1. Ezequiel JE, Wendler D, Grady C: What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701-11.
2. Grupo de Trabajo Ministerial Ad Hoc. Depto. de Programas de las Personas. Ministerio de Salud. Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que utilizan medicamentos en seres humanos, 1997.
3. Yamey G: Scientists who do not publish trials results are "unethical". BMJ 1999; 319: 939.
4. Tonks A: Registering clinical trials. BMJ 1999; 319: 1565-8.