

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Ética en la conducción de la investigación clínica y en la publicación de sus resultados: Cómo afecta la confianza en la relación médico-paciente

Dr. Gastón Chamorro Spikin
Profesor de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

La investigación clínica es el fundamento científico de la práctica de la Medicina en la actualidad. Su expresión más relevante es el ensayo clínico prospectivo y randomizado, cuyos resultados avalan el uso de nuevos medicamentos y de nuevas tecnologías diagnósticas. Su realización, especialmente en su modalidad de estudio multicéntrico, ha contribuido muy significativamente a desarrollar la capacidad de investigación clínica en numerosos centros universitarios de países con menor desarrollo. No obstante lo anterior, y a raíz de la contribución de la industria al financiamiento de estos estudios, han surgido numerosos conflictos de interés, con importantes connotaciones éticas que pueden afectar la calidad académica de las Escuelas de Medicina y, muy relevantemente, la confianza del público en la Medicina. Aspectos éticos en la publicación e interpretación de los resultados también justifican un análisis más crítico de la relación industria-academia en la formación de médicos y en la práctica médica. Recientes cambios en las políticas de universidades y agencias gubernamentales de investigación serán muy importantes en corregir esta situación. Los requerimientos de editores de revistas médicas científicas, avalados por acuerdos de comités internacionales, son fundamentales para lograr el objetivo mencionado.

Palabras clave: publicaciones médicas; ética; conflictos de interés en medicina; investigación biomédica.

Introducción

La investigación científica ha sido la base del avance en Medicina desde fines del siglo XIX. A partir de la segunda mitad del siglo recién pasado, los recursos destinados a la investigación biomédica han aumentado en forma casi exponencial. Sin embargo, es la investigación clínica, entendiendo por tal aquella que proporciona evidencia para avalar tratamientos o procedimientos tecnológicos utilizados por la Medicina, la que ha devenido en una cuasi epidemia.

El propósito de este artículo es proporcionar una visión analítica de algunos aspectos relevantes relacionados a la conducción de la investigación clínica, como también a la publicación de sus resultados. No debemos olvidar que la publicación es el medio último por el que se reconoce el mérito de los investigadores. Por otra parte, la publicación es también la base de la información del público, el beneficiario final de todo este esfuerzo. Por desgracia, como se ha apreciado más bien recientemente, este también puede ser perjudicado, y bastante, por limitaciones en la investigación clínica, tal como se ha conducido hasta ahora.

Estudios observacionales y estudios prospectivos randomizados

Desde que existe como tal, el médico ha gozado de un prestigio, que lo hace ser percibido por la comunidad como un hombre sabio y merecedor de confianza. El efecto de esta posición social privilegiada llevó al médico a tener una valoración probablemente exagerada de la profundidad de sus conocimientos y una seguridad en el acierto de sus intervenciones. Una consecuencia directa de ello es la utilización de la experiencia personal del médico como base de sus decisiones al momento de tratar al paciente¹.

El elemento central para avalar el juicio del médico en sus decisiones terapéuticas era basado casi en forma exclusiva en lo previamente vivido con sus pacientes, avalado por la “experiencia” transmitida por sus maestros. Al momento de discutir con otros médicos, como también al enseñar a sus alumnos al lado de la cama del enfermo, la expresión “en mi experiencia” tenía un valor muchas veces decisivo.

¹ Kjell Benson, B.A., Arthur J Hartz, M.D. PH.D. “A comparison of observational studies and randomized controlled trials”. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.

Esta actitud ha cambiado drásticamente en los últimos 30 años. El creciente espíritu inquisitivo y la influencia de la investigación experimental han llevado a dudar de la veracidad, o al menos de la aplicabilidad, de las experiencias personales. La necesidad de probar científicamente el valor de los distintos tratamientos, a través de investigaciones clínicas controladas, se ha transformado en un imperativo. Sin embargo, hay un factor que también ha influido fuertemente en este cambio de actitud: tal es la influencia de los productores de medicamentos o de dispositivos que persiguen “probar” que sus productos realmente tienen valor. De esta manera, un productor en particular, puede obtener ventajas comerciales derivadas al establecer una superioridad de sus productos sobre los de sus competidores.

El Ensayo Clínico (*Clinical Trial*): conducción y publicación

Así surge el Ensayo Clínico (*Clinical Trial*), que se constituye en el paradigma de la investigación clínica. El Ensayo Clínico tiene como bases fundamentales el diseño de un estudio prospectivo, en el cual se compara la eficacia de un tratamiento novedoso, con la de un tratamiento en uso, o bien, con la ausencia de tratamiento efectivo (placebo). Elementos esenciales de este tipo de estudio son la selección de pacientes en forma aleatoria y representativa de las poblaciones de interés, y el desconocimiento del tratamiento recibido por parte del investigador y del paciente (condición de “doble ciego”)².

En forma creciente, el Ensayo Clínico ha aumentado su espectro, pretendiendo abarcar poblaciones más grandes y heterogéneas con el ánimo de generalizar, hasta donde sea posible, la aplicación de sus resultados. Así surge el Ensayo Clínico Multicéntrico efectuado con frecuencia en múltiples países.

² David L. DeMets, PhD; Robert M. Califf, “Cardiovascular Clinical Trials”. Parts I and II., *MD Circulation*. 2002; 106: 746-751. Thomas P. Stossel, M.D. Regulating Academic–Industrial

Research Relationships-“Solving Problems or Stifling Progress?” *N Engl J Med* 353;10-14, 2005.

La ejecución de este tipo de investigación es una verdadera empresa. Su diseño, organización y conducción siguen recomendaciones precisas, cuyo detalle está fuera del alcance de esta revisión.

Los Ensayos Clínicos han contribuido indudablemente a una mayor uniformidad y confiabilidad en la práctica de la medicina. Sin embargo, es necesario considerar sus ventajas y limitaciones, que no son menores.

Entre sus ventajas me parece necesario destacar algunas.

El carácter “masivo” que tiende a adoptar la mayoría de estos ensayos permite que sus resultados sean aplicables a amplios sectores de la población, frecuentemente en muchos países y también continentes.

La necesidad de implementar la metodología requerida a nivel de los diferentes sitios en que los Ensayos Clínicos se llevan a cabo, como también la instrucción impartida a quienes participan como investigadores, conducen a un mayor conocimiento y experiencia en el modo de investigar y en la actualización de la práctica médica. Esta influencia ha permitido que centros con limitado desarrollo experimenten sustantivos avances. Por otra parte, el financiamiento del proyecto mejora los recursos locales para la investigación.

La validez científica generalmente alcanzada por los Ensayos Clínicos, confirmada por la replicación de muchos de ellos, ha constituido la base de un paradigma de la práctica médica: la “Medicina basada en evidencias”. Cuando un médico (o profesor en una Facultad) afirma que determinada alternativa terapéutica es mejor para el paciente, debe enfrentar la pregunta proveniente de alumnos y colegas: ¿En qué evidencias se basa su opinión?

Pero los Ensayos Clínicos no están desprovistos de importantes limitaciones, que están menos presentes en la mente de los médicos, y que han salido a la luz en los últimos años.

Un aspecto particularmente conflictivo en torno a los Ensayos Clínicos deriva de la necesidad de grandes recursos para su realización. Por ello, en forma muy preponderante, son financiados por las industrias que producen los medicamentos o dispositivos a ensayar. Se estima que la generación de un nuevo producto con potencialidad de ingresar al mercado puede significar la inversión de entre 300 y 600 millones de dólares para la compañía que lo desarrolla.

Numerosos conflictos éticos derivan de esta situación y han sido motivo de gran controversia, entre el mundo académico, los investigadores clínicos involucrados y las industrias patrocinantes. Un restringido análisis de ellos revela lo siguiente:

En el caso de enfermedades agudas, sobre todo aquellas en que no existen tratamientos realmente efectivos, experiencias con un número limitado de pacientes pueden bastar para fundamentar mejoras terapéuticas significativas. Estas investigaciones, que no requieren de toda la

parafernalia del Ensayo Clínico tradicional, pueden ser más importantes para el objetivo más tradicional de la medicina: mejorar al enfermo grave.

Por el contrario, el Ensayo Clínico se ha utilizado preferentemente para demostrar la superioridad de ciertos tratamientos sobre otros. Con frecuencia, la superioridad del nuevo tratamiento es leve y se necesita de un gran número de pacientes para demostrarla en forma estadísticamente significativa.

Por esta misma característica, el Ensayo Clínico Multicéntrico se ha utilizado mucho para demostrar la efectividad de medidas preventivas como, por ejemplo, la reducción de niveles de colesterol para disminuir la morbimortalidad por patología coronaria.

Todo lo anterior ha limitado la aplicación de los efectos beneficiosos, ya que estos son efectivos a nivel de poblaciones, pero son mucho más inciertos frente al caso individual. Queda, entonces, al buen juicio del médico la decisión de utilizar este tratamiento o no en un paciente determinado.

La industria, en su esencia, persigue justificadamente la utilidad que deriva de la aplicación de sus tratamientos o dispositivos a grandes números de pacientes. El gran monto involucrado en el desarrollo de estas innovaciones determina necesariamente un alto costo de los productos, que ha incidido de modo enorme en el aumento del gasto en salud. El sistema de patentes comerciales limita por un tiempo largo la posibilidad de competencia y reducción de dichos costos. Ello lleva a actuaciones ilícitas por parte de industrias que entregan dichos productos sin incurrir en el gasto de su desarrollo. Conocidos son los conflictos generados entre países, como consecuencia de estas prácticas.

Inicialmente la realización de Ensayos Clínicos se insertaba en el ambiente de Universidades prestigiosas. Los resultados así generados, al ser publicados, recibían el “aura académica” que concedía el aval científico a la investigación, pero que también involucraba a la academia con la utilidad comercial de los productos.

No es necesario entrar a detallar la rápida aparición de todo tipo de incentivos para los investigadores, que con frecuencia derivaron en conductas éticamente cuestionables y en pérdida de objetividad en la valoración del trabajo efectuado.

A poco andar, la industria encontró limitaciones derivadas tanto de las objeciones a dichas prácticas por parte de los comités de ética de las instituciones académicas como de las “trabas” que impedían el desarrollo rápido de la investigación.

Ello ha derivado en una de las prácticas más cuestionables, cual es la utilización de médicos en práctica como intermediarios en la investigación. La rigurosidad científica disminuyó y los incentivos aumentaron en forma tal, que el tema trascendió ampliamente a la prensa.

Una característica en particular nociva para el avance de la ciencia médica es que los Ensayos Clínicos sólo miran al resultado final que impacta para la utilización del producto. En efecto, en su mayoría se trata de la disminución de “eventos”, frecuentemente de la mortalidad. Es así

como, pese a la inversión de enormes recursos, los mecanismos íntimos, fisiológicos, farmacológicos y otros que permiten explicar los efectos y que son fuente de avance científico y generación de nuevas preguntas, no son investigados. Bien se dice que el ensayo debe ser rápido y simple de modo de llegar cuanto antes a la aprobación del producto por las correspondientes agencias controladoras (ejemplo FDA en EE.UU.): “Una publicación no vale un peso para una compañía farmacéutica si ella no conduce a la aprobación para el uso del medicamento”.

Finalmente, los estudios multicéntricos se efectúan en pacientes altamente seleccionados, dados los rigurosos criterios de inclusión y de exclusión. Ello implica que sus resultados son seleccionados y no pueden ser extrapolados a la población general. Este hecho no es destacado ante la comunidad médica ni ante el público, como tampoco se refleja en las guías clínicas elaboradas en base a estos resultados.

Sesgos en la publicación de resultados

Como consecuencia de lo anterior, solo tienden a publicarse los resultados positivos de los Ensayos Clínicos. Ello ha sido posible gracias a decisiones éticas muy cuestionables, que afectan a los investigadores y a los comités editoriales de publicaciones científicas. Con frecuencia se dieron casos en que, por contrato, los patrocinadores de una investigación con resultados negativos impidieron la publicación de resultados adversos al interés de aquellos. Los comités editoriales de revistas médicas fueron en cierta medida cómplices de este fenómeno, motivados por el prestigio de que su revista entregara a la comunidad médica solo los avances de la medicina.

Un aspecto de especial trascendencia pública y que no necesariamente está mediado por los intereses comerciales, es la publicación de resultados que incentivan la realización de exámenes para el diagnóstico precoz de algunos cánceres altamente prevalentes en la población.

Limitaciones en el diseño experimental y en los análisis de datos, fuera del alcance de esta discusión, han llevado a la realización masiva de exámenes de tamizaje (*screening*) en sujetos sanos con el ánimo de encontrar cáncer que pueda tratarse precozmente. Con cierta frecuencia, dicha práctica puede derivar en que el paciente viva mayor tiempo con el conocimiento de ser portador de un cáncer y sea sometido a procedimientos terapéuticos que pueden ser costosos y con secuelas importantes, sin que de ello derive un efectivo aumento en la sobrevida. El caso particular en que puede ocurrir una falacia es al publicar aumentos en la sobrevida a 5 años después de una intervención, sin cambios en la sobrevida con respecto al grupo operado después de la aparición de otros indicadores clínicos de la presencia del cáncer. Esta falacia tiende a no considerarse al momento de difundir los resultados al público o a la comunidad médica no especializada.

Otro aspecto poco destacado ante el público es que los exámenes de tamizaje, para cumplir con el objetivo de la detección precoz de la enfermedad, deben ser repetidos con una frecuencia imposible de alcanzar en la vida real.

Por otra parte, en los casos de algunos cánceres muy prevalentes, como el de mama y el de próstata, dicha práctica es motivo de gran discusión en la actualidad. Los procedimientos

diagnósticos utilizados en algunos casos pueden tener claros efectos nocivos como es el caso de la mamografía, examen que expone a la mujer a una radiación muchas veces superior a la de una radiografía de tórax. Las utilidades derivadas de la realización de costosos exámenes y de intervenciones terapéuticas motivadas por esta tendencia se prestan a cuestionamientos éticos de esta práctica médica. En este contexto es importante considerar factores predisponentes, antecedentes familiares u otros que indiquen el examen de tamizaje en ese subgrupo poblacional y no necesariamente en la población en general³.

Un aspecto de especial relevancia para la práctica médica y que también ha motivado importantes cuestionamientos éticos es la elaboración de las llamadas Guías Clínicas (*Clinical Guidelines*) elaboradas por comités de expertos. En gran medida ellas han sido incuestionablemente útiles para uniformar la práctica médica en torno a la “medicina basada en evidencias”.

Sin embargo, una mirada inquisitiva a la composición de dichos comités de expertos revela que no pocos de ellos tienen intereses económicos en compañías cuyos productos resultan promocionados por las respectivas guías. Entre estos intereses resulta preocupante que investigadores clínicos actúen como consultores pagados por industrias, como también el hecho de que algunos de ellos poseen significativas inversiones en acciones de las compañías cuyos productos están siendo evaluados en los ensayos clínicos.

A ello se suma la promoción de redes organizadas al margen de las instituciones académicas en que participan numerosos médicos cuya preparación como investigadores, o como expertos, es altamente discutible. Una entidad comercial promociona la disponibilidad de una red de 10.000 expertos en distintos campos de la Medicina, que pueden actuar como consultores y eventualmente aconsejar inversiones relacionadas al desarrollo de nuevos productos a través de la investigación clínica ligada a la industria.

Impacto sobre la confianza pública en la Medicina

Todo lo expuesto anteriormente lleva a percepciones que pueden erosionar la relación médico-paciente, base ética tradicional de la buena práctica médica⁴. El conocimiento de los conflictos de interés someramente señalados ha sido hace poco destacado por la prensa, con el reconocido impacto que esta tiene sobre el público no informado. A través de este fenómeno puede

³ Gilbert Welch H: *Should I be tested for cancer*: University of California Press Ltd. London, England 2004.

⁴ “National survey of physicians. Part 2”. *Doctors and prescription drugs*. Washington, D.C.: Kaiser Family Foundation, March 2002. David Blumenthal, M.D., M.P.P., Doctors and Drug Companies. *N Engl J Med* 351; 18-20.

perderse la confianza de los pacientes y público en general en los avances de la Medicina y en el accionar médico propiamente tal. Tal vez sea este efecto el que más ha influido para recomendar e implementar medidas que tienden a recuperar la imagen del médico como alguien que actúa con el interés de beneficiar al paciente como su primera motivación⁵.

Las universidades y las agencias gubernamentales, que tradicionalmente guiaron la investigación médica (destaca el NIH norteamericano), han explicitado normas que limitan los potenciales conflictos de interés de los investigadores⁶. Son numerosas y mencionamos solo las principales. Proscribir la participación comercial de investigadores en la industria, limitar drásticamente los beneficios adicionales que constituyen incentivos “perversos”, asegurar la independencia de los investigadores al momento de comunicar los resultados de la investigación y la obligación de desligarse de inversiones de capital en las empresas⁷.

Un grupo vulnerable a la influencia del mercadeo es el de los médicos en formación. Afortunadamente, también de este grupo, han surgido movimientos liderados por estudiantes, cuya acción contribuye a informar a estos médicos acerca del significado de los incentivos, aparentemente poco relevantes, de los cuales son objeto⁸.

Recuperación del rol de la academia y de la Universidad

Dada la limitación de recursos, las universidades se organizan para constituir redes de investigación en que el diseño, control y publicación de resultados vuelve al control académico.

⁵ Research! America. Poll data/public opinion polls. (Accessed August 22, 2005, at <http://www.researchamerica.org/polldata/index.html>).

⁶ Report of the National Institutes of Health Blue Ribbon Panel on Conflict of Interest Policies: a working group of the Advisory Committee to the Director National Institutes of Health, June 22, 2004. Robert Steinbrook, M.D., “Conflicts of Interest at the NIH-Resolving the Problem”. *N Engl J Med* 351; 10. Steinbrook R. “Financial conflicts of interest and the NIH”. *N Engl J Med* 2004; 350: 327-30.

⁷ Association of American Medical Colleges Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research. *Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress: Task Force on Financial Conflicts of Interest in Clinical Research*. Available at: <http://www.aamc.org/members/coitf/>.

⁸ Rogers WA, Mansfield PR, Braunack-Mayer AJ, Jureidini JN. “The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students”. *Med J Aust* 2004; 180: 411-4.

Con el fin de conocer toda la evidencia proveniente de la investigación clínica, se impone la necesidad de registros públicos de las investigaciones en curso y la divulgación de resultados, tanto por la vía de publicaciones médicas como por la opinión de “expertos” directamente vertida hacia los medios de comunicación⁹.

La fructífera relación Universidad-Industria para procurar el avance de la Medicina vuelve así a cauces éticos y científicos de los que nunca debiera apartarse.

⁹ A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *NEJM* 351; 12: 1250-1251.