Problemas éticos en investigación clínica

M.J. González de Suso

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Introducción

Hace medio siglo era aún posible afirmar con aparente aplomo y sin titubear la neutralidad ética de la ciencia. La ciencia es «desinteresada» y «pura», se decía, en tanto que otras actividades, como los negocios y la política, tienden a ser «interesados» e «impuros». Esta ingenua contraposición llevó a situar al llamado, y no por azar, «científico puro» más allá del bien y del mal. La pureza ha sido siempre signo de bondad ética, razón por la cual todos estos juicios sobre la pureza de la ciencia escondían tras sí una valoración; que la ciencia era esencialmente buena e iba a resolver poco a poco los problemas seculares de la humanidad. Sólo a partir de los años treinta, el científico ha ido perdiendo esa especie de inocencia original que hasta entonces conservaba. También se puede decir que descubrió el pecado. Empezó a encontrarse desnudo, desvalido y a tener vergüenza de sí. Esto es lo que sintieron los físicos atómicos tras la explosión de las primeras armas nucleares. En Hiroshima y Nagasaki, la física perdió su inocencia. Poco antes, en Dachau y Auschwitz, la había perdido la medicina[1].

Durante el juicio contra los criminales de guerra celebrado en Nuremberg, se redactó el Código de Nuremberg, y fue utilizado como patrón para juzgar a los médicos y científicos que habían realizado experimentos biomédicos en los campos de concentración de prisioneros. Este Código se ha convertido en el prototipo de otros posteriores redactados para asegurar que la investigación que requiera la utilización de seres humanos sea dirigida de forma ética[2].

La ética se ha definido como aquella parte de la filosofía que trata del bien en general, de la bondad o la malicia del comportamiento humano, de las obligaciones del hombre como ser individual y colectivo, y al entenderse filosóficamente el bien como el deber, la ética hace del deber su objeto[3].

Principios éticos básicos

Tres principios básicos, entre aquéllos aceptados generalmente por nuestra tradición cultural, son particularmente relevantes en la ética de la investigación con seres humanos: los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia[3,4].

Respeto por las personas. El respeto por las personas incorpora al menos dos convicciones éticas: *a*) los individuos deben ser tratados como entes autónomos, y *b*) las personas cuya autonomía está disminuida deben ser objeto de protección.

Una persona autónoma es un individuo capaz de deliberar sobre sus objetivos personales y actuar en consecuencia. Sin embargo, no todos los seres humanos son capaces de tomar sus propias decisiones. Algunos pierden esta capacidad total o parcialmente por enfermedad, incapacidad mental, o circunstancias que restringen severamente esta libertad.

En la investigación con seres humanos, el respeto por las personas demanda que sólo participen en proyectos de investigación individuos que hayan otorgado su consentimiento informado; para que éste sea adecuado, debe contener tres elementos: información, comprensión y voluntariedad. Información «suficiente», al menos en relación con el objetivo perseguido, la metodología empleada en el estudio, el tratamiento que va a ser administrado, los beneficios esperados e incomodidades y riesgos que de él pudieran derivarse. Para que la comprensión sea factible esta información deberá ser clara, asequible y adaptada a la capacidad del sujeto; siendo proporcionada al supuesto voluntario, no sólo verbalmente sino, si es posible, también por escrito, dejándole un margen de tiempo para meditar su decisión y ofrecerle la oportunidad de formular las preguntas que considere oportunas. El consentimiento sólo es válido si es voluntario y por tanto expresado libremente.

Todos estos aspectos quedan contemplados en la normativa vigente sobre ensayos clínicos en humanos[5].

Beneficencia. Las personas son tratadas de forma ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino también esforzándose por asegurar su bienestar. Se han for-

mulado dos reglas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia: *a)* no hacer daño, y *b)* extremar los posibles beneficios y minimizar los posibles riesgos (relación beneficio/riesgo).

La máxima hipocrática «no hacer daño» ha sido durante mucho tiempo un principio fundamental de la ética médica. Claude Bernard la aplicó a la esfera de la investigación diciendo que no se puede lesionar a una persona a costa del beneficio que se pueda obtener para otras.

El principio de beneficencia ocupa un papel bien definido y justificado en muchas áreas de la investigación con seres humanos. Un ejemplo lo constituye la investigación realizada en niños. Encontrar nuevas formas de tratamiento para las enfermedades pediátricas y favorecer el desarrollo saludable del niño son beneficios que justifican la investigación realizada con ellos, aun cuando los propios sujetos de la investigación no sean los beneficiarios directos.

Justicia. ¿Quien debe recibir los beneficios de la investigación y padecer los riesgos e incomodidades que comporta? El principio de justicia exige una distribución equitativa de beneficios y cargas en el sentido de que cada uno reciba lo que le corresponde, se merece o se le debe.

El respeto al principio de justicia requiere que la selección de los sujetos objeto de la investigación clínica se realice de acuerdo con los siguientes criterios[3]: *a)* que determinadas clases sociales (p. ej., ciertas razas, minorías étnicas o personas confinadas en instituciones) no sean sistemáticamente seleccionadas por su fácil disponibilidad, posición comprometida o manipulada, sino por razones directamente relacionadas con el objeto del estudio; *b)* que la población incluida forme parte de aquella que resulte beneficiada por la aplicación de la investigación, y *c)* siempre se tratará de obtener el «máximo beneficio para las personas menos favorecidas». Este postulado ha sido definido por Rawls como *criterio maximin* [6].

Repetición de ensayos clínicos (EC)

Sir A.B. Hill[7] define el EC como un «experimento cuidadoso y éticamente diseñado con el fin de poder contestar algunas preguntas concretas formuladas previamente». Más completa resulta la definición que se hace en el RD 944/1978 [5]: «Se entiende como EC de un producto farmacéutico toda evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de una substancia medicamentosa, en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica.»

Cada EC constituye un experimento nuevo, difícilmente repetible bajo idénticas condiciones y del que siempre existe la posibilidad de obtener algún efecto todavía no conocido o descrito para ese fármaco concreto, aunque se volviera a plantear en términos muy similares a otros realizados con anterioridad.

Tal y como el Prof. S. Erill expone en un artículo publicado en 1982 sobre la evaluación de fármacos en el hombre[8], la Administración española ha venido ejerciendo reiteradamente un exceso de autoridad cuando, ante la solicitud de autorización para realizar un EC por parte de los laboratorios farmacéuticos, responde con las frases de «el fármaco ya está suficientemente estudiado», «el estudio no aportará información relevante», etc. Estas respuestas pretenden evitar la proliferación de estudios promocionales de medicamentos ya comercializados o cuyo registro será aprobado en breve, aunque se contrapone con el método experimental y la afirmación taxativa de que siempre quedan interrogantes en el aire y nunca podemos afirmar con plena seguridad que un fármaco esté totalmente estudiado. Son múltiples los casos descritos en la literatura que así lo corroboran.

En cualquier caso, los epistemólogos y metodólogos no se ponen de acuerdo sobre la licitud científica y ética de la repetición de estudios. Los llamados verificacionistas, partidarios de un sistema deductivo, aceptan la utilidad de repetir experimentos (EC en este caso), con el argumento de que una teoría es más científica cuantas más veces haya podido ser verificada experimentalmente. Sin embargo, los refutacionistas, partidarios de un sistema inductivo con Karl Popper a la cabeza, rechazan la repetición de los experimentos, basándose en que las teorías se hacen más científicas cuanto más refutables son, es decir, cuantas más veces resistan el intento de refutarlas a través de un experimento distinto del que incialmente las estableció.

Carol Buck, en un artículo clásico en la epidemiología[9], justificó su adhesión a las teorías popperianas con gran claridad afirmando que los estudios de replicación, con un diseño que minimizase el riesgo de refutación al ser lo más parecidos posible al original, carecían de sentido. En el citado artículo planteaba la siguiente pregunta: si un estudio epidemiológico realizado en un determinado país ha mostrado que una enfermedad está relacionada con una serie de variables, ¿por qué otro epidemiólogo

repite el mismo estudio en su propio país? Buck sólo admite dos razones legítimas: *1)* la necesidad de confirmar observaciones debido a que el azar puede crear asociaciones espúreas. El papel del azar nunca puede ser eliminado, pero puede darse una medida de su probabilidad utilizando los test estadísticos de significación. Para disminuir esta probabilidad es útil aumentar el número de observaciones; cuando se realizan con este propósito, la replicación debería ser una exacta reproducción en lo posible del estudio original. Pero, ¿qué justificación tiene hacer esto cuando hemos reducido mediante test estadísticos de significación el riesgo del azar por debajo del 5 %? *2)* Imaginemos en el ejemplo planteado que un proceso crónico desempeña un papel etiológico en una enfermedad y que en experimentos previos se ha demostrado que efectivamente existe una relación de la enfermedad con la edad. En esta situación, lo más interesante sería identificar una población en la cual la edad no esté relacionada con la enfermedad, es decir, *buscaríamos un diseño que tratara de refutar los experimentos previos y no de verificarlos.* Debería llevarse a cabo un experimento en una población tan diferente como fuera posible de la población original. Si el estudio se repite en una población poco diferente de la que se encontró la asociación con la edad, cabe pensar que no se está haciendo un intento serio de refutar la hipótesis. Después de muchas confirmaciones de que existe una relación positiva entre la hipertensión y la edad, se ha visto cómo en algunas poblaciones esta relación está ausente. Con una búsqueda temprana de esas excepciones y un vigoroso planteamiento de hipótesis alternativas nuestro conocimiento de la HTA podría estar ahora más avanzado.

Los argumentos de Popper defendidos por Buck no son absolutos y no invalidan totalmente la posibilidad de repetir EC, pero sí nos plantean argumentos muy serios en favor de utilizar los recursos materiales y humanos disponibles para realizar EC con una filosofía refutacionista, pensando que la certeza en ciencia es imposible y la verdad científica está basada más en contrapruebas que en verificaciones repetitivas. En cualquier caso, resulta más excitante plantear aventuras alternativas que anodinas repeticiones.

El fraude en la investigación clínica

El fraude o mala práctica científica se define como la fabricación, falsificación, plagio, engaño u otras prácticas que se desvían de aquéllas comúnmente aceptadas por la comunidad científica para proponer, conducir, realizar o difundir investigación[10].

Desde hace unos años, la literatura médica va desvelando con mayor asiduidad casos de fraude en la investigación científica.

Hasta el año 1980, en EE.UU. tan sólo se habían reconocido 4 casos, pero a partir de esta fecha una serie de informes relativos a este tema han pasado a ocupar los titulares de prensa, capítulos de libros y aportaciones a congresos[11].

Un caso que tuvo amplia difusión en el mundo científico fue el suscitado por Robert A. Slutsky, quien a principios de 1985, después de haber sido interrogado sobre la duplicidad de datos en dos de sus artículos, renunció a su cargo de médico residente y profesor asociado en el Departamento de Radiología de la Universidad de California (San Diego)[12]. Durante 1986 un comité de la Universidad investigó todas las publicaciones generadas por Slutsky en 7 años, en total 137 artículos de los que 77 se consideraron válidos, 48 cuestionables y 12 fraudulentos.

Del análisis de este caso se desprende que el fraude en investigación, aunque no es muy frecuente en comparación con el volumen alcanzado por la producción científica, puede no detectarse, ya que existen científicos dispuestos a correr el riesgo de publicar informes incorrectos.

Durante 1987 y 1988, en una entidad privada londinense, los Dres. James Sharp, y Abdul Jabar Sultan, hematólogo y veterinario, respectivamente, administraron «su tratamiento inmunoterápico» consistente en células T *killer* estimuladas con linfocina, a unos 30 pacientes terminales afectados de leucemia, cáncer y SIDA[13]. Estos pacientes acudieron a recibir este tratamiento al leer artículos aparecidos en la prensa diaria en los que se divulgaba la eficacia del mismo y pagaron miles de libras con la esperanza de obtener una mejoría de su enfermedad.

La eficacia del tratamiento fue puesta en tela de juicio en reuniones científicas y se denegó la publicación de artículos al respecto en revistas médicas de reconocido prestigio.

La venta de tratamientos no probados e ineficaces es por desgracia frecuente y constituye uno de los más flagrantes casos de fraude.

También las instituciones están tomando medidas administrativas y reguladoras contra los casos de fraude. La Food and Drug Administration (FDA), al descubrir que algunos laboratorios

farmacéuticos presentaban datos falsos en las solicitudes abreviadas de autorización de registro de fármacos genéricos, ha emprendido acciones dirigidas a asegurar que los genéricos vendidos en EE.UU. sean seguros y eficaces[14]. Hasta septiembre de 1989, ha retirado 29 medicamentos del mercado, al descubrir que en sus expedientes de registro se habían incluido datos falseados o al menos cuestionables. Además, y motivado por las inspecciones que realiza, ha suspendido la distribución de más de 140 fármacos genéricos elaborados por cinco compañías farmacéuticas debido a irregularidades detectadas en el proceso de fabricación, procediendo a la retirada de 25 productos.

Pero, ¿por qué se produce el fraude en la ciencia médica?

Etiología del fraude en la ciencia médica

Entre los factores desencadenantes del fraude o mala práctica científica cabe destacar[15]: *a)* el síndrome *pre-med; b)* el crecimiento de los recursos dedicados a la producción científica, y *c)* la competitividad tanto económica como profesional.

Síndrome pre-med. Es muy familiar en la educación médica. Se origina como respuesta a la presión competitiva que se vive en el colegio, la facultad, etc. ante un excesivo afán de obtener buenas calificaciones en los cursos, diplomas, títulos, etc. En una reciente encuesta realizada a 400 estudiantes de medicina de dos facultades de Chicago se observó que el 88 % de los mismos había hecho «trampa» (es decir, cometido fraude) por lo menos en una ocasión siendo *pre med* para mantener su posición académica. La mayoría de los estudiantes continuó cometiendo fraude en la facultad de medicina, siendo un índice del fraude que pudieran cometer en la práctica médica.

El medio en el que hoy día se preparan y forman los jóvenes fomenta el fraude.

El crecimiento de los recursos dedicados a la producción científica. Actualmente y con respecto a unos años atrás se han multiplicado los recursos personales (dotaciones de *staff*, número de residentes en período de formación, becarios, etc.) y materiales (presupuestos, becas, etc.) que reciben los equipos de investigación primordialmente en los países más industrializados, contribuyendo a desmembrar estos equipos, dirigidos en ocasiones por personal facultativo joven, poco experimentado en la docencia y en supervisar el trabajo de investigación.

Los investigadores jóvenes deben ser «vigilados» por un médico clínico responsable directo de la investigación, orientándoles hacia una *good practice*, y estimulándoles en su trabajo diario, con la finalidad de evitar el supuesto fraude[16].

Competitividad. El tercer factor que ha motivado la aparición del fraude en la investigación científica es la competitividad económica y profesional, ambas íntimamente relacionadas.

El incremento progresivo de los presupuestos destinados a potenciar la investigación ha desatado una lucha por el control de los mismos, así como la aparición de una seudoinvestigación dirigida únicamente por intereses económicos.

La dotación de becas, renovación de contratos y creación de nuevos puestos de trabajo en los equipos de investigación exigen productividad que se traduce en el adiestramiento de personal, quien a su vez puede elaborar más publicaciones.

Con respecto a la competitividad profesional, nuestro sistema de promoción académica nos ofrece el ejemplo idóneo. En ocasiones, los comités de adjudicación de plazas cuentan y pesan las publicaciones, pero no suelen leerlas. Para ellos es más fácil juzgar la cantidad que la calidad. Marcia Angell[17] en su artículo «Publicar o morir» sugiere la importancia de las presiones ejercidas sobre los investigadores para publicar como medio de promoción personal, modo de engrosamiento del currículo y conveniencia de las instituciones científicas de las que dependen.

Prevención del fraude en la investigación

Las instituciones deben tener por objetivo crear y mantener un entorno en el que exista una manifiesta actitud ética. Este clima debe contribuir a minimizar la conducta fraudulenta y el comportamiento deshonesto. Tanto las universidades como las instituciones reguladoras deben dictar normas para impedir y prevenir el fraude[10,18,19] incluyendo:

1. Procedimientos para dar a conocer que dichas medidas se están tomando.

2. Definir el papel de cada estamento facultativo en la prevención y control del fraude estableciendo: una selección más cuidadosa del personal; una reducción de los equipos de investigación demasiado numerosos; un investigador principal responsable; un examen exhaustivo del trabajo realizado a todos los niveles (laboratorio, departamento académico e insti-

tución); mantenimiento de la comunicación profesional para permitir y asegurar la discusión abierta de todos los datos referentes a la investigación, y que todos los autores que figuren en un estudio colaborativo acepten totalmente la responsabilidad del trabajo publicado.

3. Las instituciones deben poseer mecanismos para detectar el fraude en la investigación cuando es encubierto. Así, la FDA realiza auditorías rutinarias para evaluar el fraude científico cometido en los ensayo clínicos[20]. Sobre 1955 auditorías de este tipo realizadas entre junio de 1977 y abril de 1988, se detectaron serias deficiencias en el 12 % de las llevadas a cabo con anterioridad a octubre de 1985, mientras que tan sólo se detectó un 7 % en las realizadas a partir de esta fecha.

La legislación española sobre EC en humanos[5] especifica a este respecto en el capítulo 5 (sobre inspección, infracciones y sanciones administrativas), artículo 16, de infracciones, punto 2, que se tipificarán como faltas graves las contravenciones relacionadas con la omisión y el falseo de datos de los resultados obtenidos en el ensayo. Y en el punto 3 recoge que serán tipificadas como faltas muy graves aquellas contravenciones de las que se derive peligro para la salud del paciente o pública.

Además, en el artículo 17, de sanciones, en el apartado *1.3*, recoge que las faltas muy graves pueden llegar hasta la inhabilitación para la realización de EC realizadas a partir de esta fecha.

Sesgo de publicación

Los informes publicados sobre EC constituyen un excelente ejemplo para el estudio de los posibles sesgos.

Gtzsche[21,22] realizó una búsqueda en Medline sobre artículos publicados en el período 1966-1985, correspondientes a EC a doble ciego comparativos con antiinflamatorios no esteroideos comercializados en Dinamarca para el tratamiento de la artritis reumatoide. Localizó un total de 244 artículos, de los que 75 correspondían a 31 EC. De estos 31 EC, 20 fueron publicados en dos ocasiones, 10 en tres ocasiones y uno en cinco ocasiones, por lo que 44 publicaciones tan sólo fueron una repetición de las anteriores, encontrándose en ellas diferencias importantes con respecto a los originales. Además, 14 EC presentaron discrepancias en relación a: descripción del diseño del estudio en dos; pacientes excluidos por violación del protocolo en otros dos; valoración de los parámetros de eficacia en cinco; número de efectos secundarios en cinco y diferencias en el nivel de significación en uno.

En tres de los artículos la conclusión fue más favorable para el nuevo fármaco que en el artículo original.

Conviene reseñar que en este estudio, Gtzsche solamente revisó las publicaciones incluidas en Medline, por lo que la tasa de repeticiones probablemente esté infravalorada, ya que esta base de datos no cubre la totalidad de las publicaciones biomédicas.

Este ejemplo nos muestra la alta frecuencia de aparición de publicaciones múltiples en la literatura médica y los sesgos que originan. En ocasiones las publicaciones múltiples son difícilmente detectables ya que el número de autores, el título y el autor principal pueden ser diferentes y no siempre figura el nombre de la institución donde se realizó.

Al igual que existen EC que se publican reiteradamente, existen otros que no alcanzan la difusión adecuada y a este respecto sirve de ejemplo el artículo de Dickersin et al[23] en el que tratan de evaluar en qué manera los EC cuyos resultados alcanzan diferencias estadísticamente significativas se publican con más frecuencia y más fácilmente que aquellos en los que no existen tales diferencias. Se consultó a un total de 318 autores de EC publicados acerca de su participación en EC randomizados no publicados. De ellos, contestaron 156, quienes informaron sobre un total de 1.312 EC: 1.041 publicados y 271 no publicados, de los que en el 14 % se establecieron diferencias estadísticamente significativas favorables al nuevo fármaco, mientras que en los publicados esta cifra alcanzaba el 55 %.

También llama la atención la diferencia existente en el porcentaje de EC que *no* alcanzan significación estadística, el 44 % en los EC no publicados y tan sólo el 22 % en los publicados.

Para la comunidad científica la publicación de EC negativos bien diseñados y conducidos resulta provechosa y deseable[24,25], ya que fomenta el conocimiento de fármacos por parte de investigadores y/o promotores que considerarán este tipo de resultados en el diseño de futuros estudios. La publicación de resultados negativos sobre las reacciones adversas producidas por un fármaco contribuye en gran medida a la valoración del cociente riesgo/beneficio del mismo. Además, la publicación de EC negativos evitaría la tendencia, intencionada o no, de interpretar y analizar los datos con el objetivo de obtener resultados positivos, evitando en

consecuencia importantes sesgos de publicación.

En resumen, de los ejemplos antes mencionados se desprende que los estudios con resultados favorables para el nuevo fármaco se publican con más facilidad; se publican varias veces en distintos medios, y que, las publicaciones repetidas tienden a valorar más favorablemente al nuevo fármaco que las originales.

Si revisamos la literatura médica podemos obtener la falsa impresión de que un nuevo fármaco contribuye en gran medida al progreso terapéutico, cuando realmente no siempre sucede así, ya que tienden a aceptarse con mayor facilidad los trabajos de los que se obtienen resultados positivos. Cuanto más se utilice la significación estadística como criterio mayor de aceptación de publicación, más resultados falsos positivos se encontrarán en la literatura médica.

Medidas encaminadas a evitar el sesgo de publicación

1. Promover la publicación de EC negativos. La revista PRESCRIRE ha hecho un llamamiento a los médicos investigadores solicitándoles el envío de los estudios con resultados negativos no publicados[26].

2. Tratar de impedir la publicación reiterada de un mismo estudio. La adhesión a las Guidelines publicadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas puede solventar este problema[27].

3. Mejorar la calidad del diseño y del análisis estadístico de los EC, con el fin de minimizar los resultados falsos positivos[28], considerando previamente en el protocolo: la realización de EC controlados y a ser posible de carácter ciego; el cálculo del tamaño de la muestra; y el poder estadístico del ensayo.

La ética en la comunicación biomédica no se halla tan bien codificada como la investigación científica[29]. La diseminación de nuevos conceptos adquiridos por medios éticamente cuestionables y el quebrantamiento de reglas éticas en lo que concierne a la literatura médica, pueden afectar seriamente a las relaciones entre los autores científicos, editores y lectores y, en definitiva, entre la comunidad científica y el individuo.

Agradecimiento

Agradezco la colaboración prestada por los Dres. E. Vargas y F. García Alonso en la elaboración del manuscrito, y a M.L. Rodríguez Leal y M.T. Barea su eficaz y paciente labor mecanográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid, Eudema, S.A., 1989.
2. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg 1986; Appendix 393-433.
3. Serrano MA, García Alonso F, García de Suso MJ et al. Ensayos clínicos en España (1982-1988). 9.ª Monografía Técnica de la DGFPS. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid (en prensa).
4. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of researchs. Washington, 1978.
5. Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales, desarrollado por la OM de 3 de agosto de 1982 (BOE de 12/8/1982).
6. Rawls J, Nozick R, Buchanan J. Teoría de la justicia. En: Nuevas teorías del contrato social. Madrid, Alianza, 1985; 341.
7. Hill Sir AB. Medical ethics and controlled trials. Br Med J 1963; 1: 1.043-1.049.
8. Erill S. La evaluación de fármacos en el hombre. Simposio: Normas aplicables al desarrollo de fármacos. Barcelona, marzo 1982.
9. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologist. Int J Epid 1985; 4: 159-168.
10. Framework for Institutional Policies and Procedures to Deal with Misconduct in Research. Academic Medicine 1989;561-566.
11. Lock S. Misconduct in medical research: does it exist in Britain? Br Med J 1988; 297: 1.531-1.535.
12. Engler RL, Covell JW, Friedman PJ, Kitcher PS, Peters RM. Misrepresentation and responsability in medical research. N Engl J Med 1987; 317 (22): 1.383-1.389.
13. Smith R. Doctors, unethical treatments, and turning a blind eye. Br Med J 1989; 298: 1.125-1.126.
14. Anónimo. Action on generic drug products. JAMA 1989; 262 (14): 1.916.
15. Petersdorf RG. The pathogenesis of fraud in medical science. Ann Intern Med 1986; 104: 252-254.
16. Lock S. Fraud in medicine. Br Med J 1988; 296: 376-377.
17. Angell M. Publish or perish: a proposal. Ann Intern Med 1986; 104: 261-262.
18. Iber FL, Riley WA, Murray PJ. Preventing fraud in conducting clinical trials. Nueva York, Plenum Publishing Co. 1987: 286-306.

19. Levine RJ. Ethical norms and procedures in ethics and regulation of clinical research. Baltimore, Munich, Urban & Schwarzenberg 1986; 19-35.
20. Shapiro MF, Charrow RP. The role of data audits in detecting scientific misconduct. JAMA 1989; 261 (17): 2.505-2.511.
21. Gtzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. Br Med J 1987; 295: 654-656.
22. Gtzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 429-432.
23. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. Controlled Clin Trials 1987; 8: 343-353.
24. Spilker B. Recommendations for improving the quality of publications in Guide to clinical interpretation of data. Nueva York, Raven Press, 1986; 326-334.
25. Angell M. Negative studies. N Engl J Med 1989; 321: 464-466.
26. Anónimo. French call for «negative trial data». SCRIP 1989; nº 1440.
27. International Commitee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296: 401-405.
28. Newcombe RG. Towards a reduction in publication bias. Br Med J 1987; 295: 656-659.
29. Pulido M. Ética y comunicación biomédica. Med Clin (Barc) 1988; 91: 218-219.

DISCUSIÓN

F.García-Alonso: Le agradecemos su intervención que, sin duda, plantea muchas e interesantes reflexiones no tan sólo científicas sino también éticas.

O.Bakke: Quisiera hacer un breve comentario al respecto sobre los refutacionistas. Curiosamente hace poco encontré en una revista médica de difusión bastante amplia una referencia a una denegación que creo merece analizarse como digamos «una denegación bien aprovechada». Un director médico informa que un tercer estudio multicéntrico sobre su fármaco en pacientes con úlcera duodenal había sido paralizado por las autoridades sanitarias que consideraron innecesario realizar más estudios dada la superioridad manifiesta de su nuevo fármaco sobre el de la competencia. ¿Es o no es fraude manipular esta información?

X.Carné: Quisiera plantear un problema metodológico global de los ensayos clínicos: el de aquellos ensayos donde lo que se pretende en realidad es «demostrar la igualdad» de dos o más tratamientos. Esto socava evidentemente los fundamentos del ensayo clínico clásico pero en un mundo de libre mercado como el actual, los fármacos *me too* pretenden apoyarse muchas veces en ensayos que no demuestran diferencias, lo cual se interpreta como una demostración de equivalencia terapéutica con unas diferencias mínimas. Creo que este enfoque será cada vez más frecuente.

En el caso del SIDA pronto será obligado éticamente tratar a pacientes en fases muy precoces de la enfermedad con zidovudina. Si alguien pretende desarrollar un nuevo antivírico en este campo deberá compararlo con zidovudina y no con placebo, incluso en las fases más precoces de la enfermedad. Esto implica muestras de gran tamaño, no siempre realistas. En este contexto puede ser lícito decir: bueno yo simplemente pretendo demostrar que el nuevo antivírico es tan eficaz como la zidovudina.

Ahora bien, cuando realmente lo que pretendemos es concluir que no hay diferencias, podría considerarse que en realidad partimos de la hipótesis alternativa y no de la hipótesis nula, y que en esta situación el cálculo del tamaño de la muestra sería un poco distinto. Yo creo que este es un aspecto que metodológicamente no está cerrado y que a veces tiene difícil solución.

S.Erill: Creo que en algún momento de esta mesa redonda debería ponerse sobre el tapete la cuestión de los llamados estudios naturalísticos. Hace ya más de 15 años Lasagna publicó un artículo pidiendo que se hicieran esfuerzos para realizar estudios naturalísticos. Llama la atención comprobar que después de este tiempo prácticamente no se ha hecho nada sobre la metodología de este tipo de ensayo. Quizá si se hubiera trabajado más en este campo algunas de las preguntas que ahora nos planteamos ya tendrían respuesta.

M.I.Lucena: Yo quisiera hacer una serie de consideraciones. La primera de ellas se refiere a la propia definición de ensayo clínico que a mi entender debe determinar prospectivamente no tan sólo la eficacia terapéutica, sino también la utilidad diagnóstica y profiláctica

de agentes o procedimientos aplicados a seres humanos.

En segundo lugar, y respecto de los ensayos clínicos no enmascarados, pienso que en muchos casos pueden tener utilidad en la fase II, e incluso en fase III en determinadas circunstancias.

Quisiera además sumarme al comentario del Dr. Erill en el sentido de que es necesario hacer un esfuerzo para desarrollar una metodología válida que haga posible la realización de ensayos clínicos naturalísticos, habida cuenta de que la práctica clínica es extremadamente compleja mientras que el diseño de los ensayos clínicos suele ser muy rígido. En el terreno de la ética a mí me llama la atención el hecho de que se exija en determinadas circunstancias un consentimiento por escrito del sujeto en los ensayos clínicos y no se exija este requisito para aplicar procedimientos diagnósticos y terapéuticos «convencionales» que a veces entrañan un riesgo incluso superior para el paciente.

F. GARCÍA-ALONSO: En mi opinión, y creo que la Dra. González de Suso estará de acuerdo, el médico tiene la obligación de informar al paciente de los procedimientos, beneficios y riesgos aun cuando se trate de tratamientos comercializados. Otra cosa es que esto no se cumpla en la práctica en todos lo casos.