Entre el ensayo clínico y la ética clínica: las buenas prácticas clínicas

Diego Gracia

Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia. Complutense de Madrid.

El término "buenas prácticas clínicas" (BPC) fue introducido en el idioma inglés por la industria farmacéutica norteamericana para designar las normas que en los años 1977[1] y 1988[2] había comenzado a publicar la FDA con los requisitos administrativos a que debían atenerse los promotores, monitores e investigadores en la realización de los ensayos clínicos (EC). El término se construyó a imagen del ya entonces existente de "buenas prácticas industriales" (BPI), que son las utilizadas en la producción industrial de los medicamentos. Este carácter, de algún modo azaroso de la creación del término BPC, explica que algunos lo consideren confuso e impropio[3].

En nuestro país la preocupación por las BPC procede de estos últimos años[4,5]. La Comunidad Europea publicó en 1990 sus BPC en forma de recomendaciones que debían asumir en su legislación los países miembros[6,7]. Ese mismo año, la Ley del Medicamento española encomendaba a las administraciones sanitarias, en su artículo 65, punto 7, el velar "por el cumplimiento de las normas de BPC"[8]. Y en el anteproyecto del Real Decreto que desarrolla la Ley de Sanidad, en el punto relativo a los EC, se dedica un artículo, el 19, a las "Normas de Buena Práctica Clínica"[9].

Las normas de BPC han venido exigidas por los propios hechos. La realización de EC sin los debidos controles de calidad no sólo invalida sus resultados, sino que además deteriora gravemente la asistencia sanitaria. De ahí que las BPC no deban verse como una imposición administrativa y burocrática más, que encarece y dificulta la investigación clínica, sino como unas normas encaminadas a elevar la calidad tanto de la asistencia sanitaria como de la investigación clínica. Las BPC deben considerarse como el punto de confluencia de la asistencia, la investigación y la ética clínica. Si se tiene en cuenta que investigación y asistencia han ido secularmente por caminos no sólo distintos, sino también con frecuencia antitéticos, cabe decir que nos encontramos en una situación privilegiada, que debemos saludar como el comienzo de una nueva era.

La Ley del Medicamento define el EC como "toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos", con el objeto de probar su eficacia y/o seguridad[8]. Su objetivo es llevar a cabo investigación en la clínica y clínica en la investigación[10]. Esto ha podido provocar grandes resistencias en la sociedad e incluso en los propios médicos, que frecuentemente han considerado como única investigación auténtica la básica o preclínica. Según esta mentalidad, tan ubicua a todo lo largo de la historia de la medicina, lo clínico no es experimental, sino terapéutico, y lo experimental no es clínico, de donde se deduce la primera y quizá más clásica objeción ética al EC: debe considerarse inmoral toda experimentación con seres humanos, y más si éstos se hallan enfermos. El primer objetivo de la medicina es la curación y el cuidado del paciente, no el incremento del saber o la promoción del avance científico. El deber primario del médico es curar, no investigar. En favor de esto suelen aducirse diversos testimonios históricos, cada uno de los cuales parece probar que el olvido de este principio ha llevado siempre a la medicina a auténticas aberraciones. El ejemplo más conocido es el de los experimentos de los campos de concentración nazis, aunque no es el único ni el último[11]. Hay una amplia y respetable literatura sobre este tema[12-14] y alguna otra que no lo es[15]. Este campo es particularmente propicio al sensacionalismo usual de la prensa amarilla.

Pero la tesis de que investigación y asistencia son actividades antitéticas no sólo no es cierta sino que dista mucho de hacer justicia a los hechos, que son bastante más complejos. Desde los orígenes de la medicina griega, la clínica médica

Publicado en *Med Clin (Barc)* 1993; 100 (9): 333-336.

se ha venido definiendo por contraposición a la patología. Los griegos establecieron entre ambas la misma diferencia que en la lógica aristotélica existía entre los universales y los particulares. Por ello consideraron que el objeto de la patología era el estudio de los universales patológicos, las llamadas "especies morbosas" (p. ej., la especie morbosa tuberculosis pulmonar), en tanto que el de la clínica era el estudio de individuos concretos, Pedro o Juan, que padecen, por ejemplo, tuberculosis. La tesis clásica fue que de los universales cabía conocimiento "cierto", y por lo tanto "ciencia", mientras que en el orden de los particulares no era posible más que "opinión" y "probabilidad". Aristóteles lo afirmó claramente, y de él lo tomaron buena parte de la filosofía y la medicina posteriores. Precisamente porque en este orden del conocimiento particular no era posible la certeza sino sólo la opinión *(dóxa)*, se consideraba lógico que personas sabias y prudentes defendieran opiniones encontradas *(parà-dóxa)*. Todas debían considerarse defendibles y respetables. Éste y no otro es el sentido de la llamada "libertad clínica": la capacidad que debe tener todo clínico de seguir el procedimiento que "en su opinión" considere el más adecuado en un caso concreto, siempre y cuando esa opinión esté dentro del conjunto de las que una comunidad científica considera correctas y prudentes. Por más que entre esas opiniones unas gocen de mayor aceptación que otras –lo que en la terminología aristotélica se expresaba diciendo que eran "más probables"–, todas las opiniones defendidas por personas sabias y prudentes, aun las menos probables, podían ser elegidas por el médico, a la vista de las circunstancias que concurrían en ese caso concreto. En esto consistía la libertad clínica, en la capacidad de elegir procedimientos poco probables cuando las características peculiares de un caso concreto así lo aconsejaban. Como las decisiones morales son también concretas, esta doctrina se aplicó después al campo de la ética, donde llevó a afirmar que las opiniones menos probables o poco probables, defendidas por moralistas sabios y prudentes, debían considerarse correctas, y por tanto podían ser aplicables a la solución de casos concretos. Este principio ha sido desde el siglo XVII uno de los pilares de la teología moral católica.

Es precisamente en el siglo XVII cuando se inició el proceso de cuantificación de la antigua idea de probabilidad. De la probabilidad cualitativa o subjetiva (lo que opinan las personas sabias y prudentes) se pasa a la probabilidad cuantitativa u objetiva (el cociente entre las respuestas y las posibilidades). La teoría matemática de la probabilidad nació precisamente para objetivar la clásica idea del conocimiento probable, y asignar un guarismo indicador de la probabilidad a cada opinión o a cada opción. La teoría matemática de la probabilidad nació, pues, para objetivar la probabilidad clínica y la probabilidad moral.

La primera enseñanza de la moderna matemática de la probabilidad fue que las predicciones sólo pueden efectuarse a partir de colectivos relativamente amplios o numerosos. De lo que se deduce que una opinión (p. ej., que un determinado fármaco es eficaz en el tratamiento de una determinada enfermedad) carece de relevancia estadística si no ha sido comprobada en un número suficientemente amplio de casos. Uno de los grandes progresos de la estadística muestras ha sido poner a punto el procedimiento para calcular el tamaño de una muestra en función de la eficacia esperada, de modo que el resultado pueda considerarse significativo[16]. Toda opinión sobre la eficacia de un procedimiento diagnóstico o terapéutico que no haya sido verificada en una muestra significativamente grande carece de relevancia estadística y, por tanto, no alcanza la categoría de "probable". Su condición es sólo la de "posible", no la de "probable". En el orden de los posibles no hay espacio para la libertad clínica o para la libertad moral. Éstas sólo tienen sentido dentro del grupo de las prácticas ya validadas, y siempre que haya razones objetivas para pensar que en un caso concreto una práctica tiene más probabilidad de éxito que otra. Lo que sólo es posible no puede ser considerado procedimiento terapéutico, sino sólo experimental, o mejor, experimentable. La investigación experimental tiene siempre por objeto "ensayar" si el procedimiento posible es, además, probable; y en este caso, cuál es su probabilidad. Tal ensayo, para que sea éticamente correcto, debe cumplir ciertos requisitos mínimos: uno, que haya razones para suponer su eficacia, es decir, que sus beneficios se puedan presumir superiores a sus riesgos; otro, que el diseño sea correcto y los investigadores cualificados; tercero, que los participantes en el ensayo lo sean con conocimiento de causa y voluntariamente, y cuarto, que no pertenezcan a grupos vulnerables o desprotegidos. Éstos son los puntos principales de la ética del EC, o más genéricamente, de la ética de la validación de productos sanitarios[17].

En la actualidad, la teoría del EC ha llegado a un momento de clara madurez, tanto técnica[18] como ética[17], a pesar de lo cual los problemas pendientes siguen siendo muchos. Unos son problemas técnicos. No se ha afirmado que la teoría del EC esté agotada, ni que no vaya a sufrir

cambios importantes en el inmediato futuro[19,20]. De hecho, cada vez son más evidentes las insuficiencias de este método tal como lo tenemos hoy[21,22]. Pero aun así hemos de consideraría como la mejor metodología disponible y, por tanto, tenemos razones poderosas para considerar incorrecto cualquier otro procedimiento alternativo. Esto tiene a su vez repercusiones éticas importantes, ya que todo lo técnica y metodológicamente incorrecto debe considerarse, por definición, malo, aunque no todo lo correcto sea sin más bueno. La corrección del EC es una condición necesaria, pero no suficiente. Además de técnica y metodológicamente correctos, los EC tienen que ser éticamente buenos, y para ello han de cumplir con los requisitos exigidos por los cuatro principios de la bioética, el de no maleficencia, el de justicia, el de autonomía y el de beneficencia[23,24].

A pesar de todos sus problemas, la actual teoría del ensayo clínico no sólo es la más rigurosa que haya existido nunca[25], sino que además está siendo la punta de lanza de una revolución lógica y ética en medicina de incalculables consecuencias[26]. Lo que está en juego es el propio concepto de clínica. Si en otro tiempo pudo pensarse que la clínica dependía de la "intuición" o el "ojo" del médico, por tanto, de cualidades personales e intransferibles (o si se prefiere, no validables), hoy sabemos que sólo lo validado, o al menos validable, merece el nombre de procedimiento clínico. Esto excluye del ámbito de la clínica a la mayor parte de las llamadas prácticas paralelas, marginales o paramédicas, y también a bastantes de las hoy consideradas usuales o canónicas en medicina. La práctica clínica ya no puede considerarse buena sólo por la categoría de quien la realiza, sino por la corrección técnica de lo que se aplica y de la ética con que se realiza. Durante muchos siglos fue un dogma de la medicina que un tratamiento correcto era el que prescribía un médico debidamente titulado para ejercer su actividad, y que un tratamiento incorrecto era el que aplicaba alguien sin licencia para ejercer, aunque tal tratamiento fuera exactamente idéntico al anterior. Esto explica la importancia que en toda la deontología médica clásica tuvo la figura del "intrusismo", que llevaba a perseguir a quienes ejercían una actividad terapéutica sin estar autorizados para ello, aunque el tratamiento que prescribieran fuera similar al que administraban los médicos autorizados. Y explica también por qué las llamadas "medicinas alternativas" o "medicinas marginales" han sido tradicionalmente admitidas como correctas cuando quienes las ejercían eran los médicos titulados, e incorrectas en caso contrario. Actualmente tenemos muchas razones para afirmar que la dicotomía no está entre profesionales titulados y no titulados, sino entre prácticas validadas y no validadas. Las prácticas no validadas sólo pueden utilizarse de modo experimental y las no validadas no pueden considerarse nunca como terapéuticas, por más que así lo crean legiones enteras de médicos titulados.

Todo lo anterior sirve para definir lo que hoy debe entenderse por *lex artis* o BPC, entendida ésta en sentido amplio. En sentido estricto, dentro de la teoría del EC, por BPC se entiende, como ya quedó dicho, el conjunto de normas administrativas que deben respetar los promotores, investigadores y monitores de los EC, a fin de que sus datos puedan considerarse fiables y sean aceptados por las agencias reguladores de medicamentos. Sin BPC ningún EC alcanzaría su objetivo. Pero el razonamiento inverso también es cierto, razón por la que cabe afirmar que sólo cuando en la práctica clínica de un servicio se ha introducido la filosofía propia del EC, esa práctica clínica merece hoy día el calificativo de buena. Lejos de verse como un mero trámite burocrático y administrativo, las BPC deben considerarse un poderoso instrumento de mejora de la calidad asistencial, de donde resulta que el proceso es circular, ya que el buen EC mejora la calidad de la asistencia clínica y las BPC son imprescindibles para la existencia de EC de calidad. BPC y EC no son conceptos idénticos, pero sí íntimamente relacionados.

Tanto la actualidad como la importancia del tema de las BPC son evidentes. De ahí la conveniencia de conocer la actitud de los promotores[27] y de los médicos españoles ante las BPC[28,29]. Los resultados de las encuestas realizadas por Rafael Dal-Ré a los médicos españoles no dejan de ser sorprendentes, ya que demuestran que un elevado porcentaje de clínicos están a favor de los EC de calidad, comprobados mediante auditorías procedentes tanto de las autoridades sanitarias como de las compañías promotores. También consideran imprescindible el requisito del consentimiento informado, y afirman el derecho del paciente a rechazar la participación en un EC, sin perder por ello su derecho a todos los demás recursos de la asistencia sanitaria. Por más que las conclusiones de estos trabajos no sean fácilmente extrapolables al conjunto de la población sanitaria española, sí demuestran la gran evolución que se está operando en toda o al menos en una parte importante de los profesionales sanitarios españoles, lo cual tiene hoy una especial importancia, ya que con la entrada en vigor del mer-

cado único farmacéutico las empresas promotores van a ser más exigentes en la elección de los equipos, los centros y los países en que realizar sus EC, buscando los que tengan mejor acreditadas sus BPC[30]. Abogar actualmente por las BPC es optar por la medicina de calidad[31]. Por eso adoptarlas con rigor y sin tardanza es una de las tareas más urgentes que tiene ante sí la sanidad española.

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health, Education and Welfare. Clinical Investigations. Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. Fed Reg 1977; 42: 49.612-49.630.
2. Department of Health, Education and Welfare. Obligations of clinical investigators of regulated articies. Fed Reg 1978; 43: 35.210-35.236.
3. Gerlis L. Good clinical practice in clinical research. Lancet 1989; 1: 1.008-1.009.
4. Dal-Ré Saavedra R. Investigación clínica: el monitor de ensayos clínicos y la "buena práctica clínica". Med Clin (Barc) 1989; 92: 174-177.
5. Vallvé C. Buena práctica clínica: Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Madrid: Farmaindustria, 1990.
6. CPMP working Party on Efficacy of medical products. Good clinical practice for trials on medical products in the European Community. III/3976/88-EN final (11/7/1990).
7. Elizalde J. Bioethics as a new human rights emphasis in european research policy. Kennedy Instituto of Ethics Journal 1992; 2: 159-169.
8. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 22 de diciembre 1990, 38.237-38.238.
9. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Anteproyecto de Real Decreto por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos. Borrador de 18 de septiembre de 1991 (mecanografiado).
10. Porta Serra M. Métodos de investigación clínica: errores, falacias y desafíos. Med Clin (Barc) 1990; 94: 107-115.
11. Beecher DJ. Ethics and human experimentation. N Engl J Med 1966; 274: 11.959.
12. Lock S. Scientific misconduct. Br Med J 1988; 297: 753-754.
13. Lock S. Misconduct in medical research: does it exist in Britain? Br Med J 1988; 297: 1.531-1.535.
14. Hilgartner S. Research fraud, misconduct and the IRB. IRB 1990; 12: 1-4.
15. Marzouki D. La experimentación en el hombre. La otra cara de la medicina. Madrid: Júcar, 1982.
16. Carné X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. Med Clin (Barc) 1989; 92: 72-77.
17. Levine RJ. Ethics and Regulation of Clinical Research. (2.ª ed.) Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg, 1986.
18. Meined CL, Tonascia S. Clinical trials: design, conduct and analysis. Nueva York: Oxford University Press, 1986.
19. Kadane JB. Progress toward a more ethical method for clinical trials. J Med Philos 1986; 11: 385-404.
20. Clayton D. Ethically optimized designs. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 469-480.
21. Pérez-Mateo M, Boix V, Martínez A, Latour J. Análisis crítico de los ensayos clínicos en pancreatitis aguda publicados entre 1983 y 1989. Med Clin (Barc) 1991; 96: 371-373.
22. Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Metaanálisis: síntesis e integración de los resultados de estudios independientes en medicina. Med Clin (Barc) 1991; 96: 382-387.
23. Ensayos Clínicos en España (1982-1988). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990; 121-131.
24. Gracia D. El ensayo clínico en oncología: Problemas éticos. Rev Cancer (Madrid) 1990; 4: 30-34.
25. García Alonso F, Bakke OM. Metodología del ensayo clínico. Monografía Dr. Antonio Esteve, n.º 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991.
26. Rothman DJ. Strangers at the Bedside: A history of how Law and Bioethics transformad medical decision making. Nueva York: Basic Books, 1991.
27. Segú JL, Lahuerta dal Ré J. Normas de buena práctica clínica en los ensayos con medicamentos realizados en España. Encuesta a la industria farmacéutica. Med Clin (Barc) 1992; 99: 106-109.
28. Dal-Ré R. Buena práctica clínica en ensayos clínicos: Las responsabilidades del investigador. Encuesta a 827 médicos hospitalarios (I). Disponibilidad, monitorización, seguridad, contrato. Med Clin (Barc) 1993; 100: 346-350.
29. Dal-Ré R. Buena práctica clínica en ensayos clínicos: las responsabilidades del investigador. 2: Consentimiento del enfermo. Med Clin (Barc) 1993. En prensa.
30. Rubio Terrés C. La regulación de los medicamentos en España. Med Clin (Barc) 1992; 98: 741-748.
31. Silverrnan M, Lydecker M, Lee PhR. Bad medicine: The prescription drug industry in the third world. Starvford, Cal.: Stanford University Press, 1992.