

Los principios básicos de la bioética

... y también en este número:
¿Por qué tantos pacientes?

La bioética es una disciplina muy joven. Todos los códigos y regulaciones sobre la experimentación clínica son posteriores a la Segunda Guerra Mundial. El Código de Nuremberg data de 1947, mientras que la primera versión de la Declaración de Helsinki es de 1964.

En 1978, la Comisión Nacional para la Protección de las Personas objeto de Experimentación Biomédica y de la Conducta, creada por el Congreso de los EEUU, produjo un documento titulado **Informe Belmont**, en el que se establecieron los principios básicos de la bioética, cuya aplicación práctica sigue siendo válida en nuestros días.^{1,2} El objetivo básico de este informe era proporcionar una estructura analítica que sirviera de guía para la resolución de los problemas éticos planteados en la investigación con seres humanos.

El primer principio ético que se establece en este informe es el llamado **respeto por las personas**, también conocido como, **principio de autonomía**. Este precepto está anclado en profundas raíces filosóficas, pues se basa en el imperativo categórico que estableciera Kant hace ya dos siglos: «Trata a los seres humanos como un fin en sí mismos y no como un medio». Por lo tanto, el respeto por las personas incorpora al menos dos convicciones éticas: primera, que los individuos deberían ser tratados como entes autónomos, y segunda, que las personas cuya autonomía está disminuida en los casos de ignorancia, inmadurez o incapacidad psíquica, cualquiera que sea su causa, deben ser objeto de especial protección.

La proyección práctica de este principio es la necesidad de obtener el consentimiento informado antes de poner en marcha cualquier proyecto de investigación.

El gesto de obtenerlo se considera como la piedra angular de la ética de la investigación clínica.

El segundo gran principio es el de la **beneficencia**. Este término es a menudo comprendido como un acto de bondad o caridad que va más allá de la estricta obligación. En el contexto del Informe Belmont, la beneficencia se entiende en su sentido más radical, como una obligación casi absoluta, que sólo vendría limitada por la necesidad de respetar concomitantemente el principio de autonomía.

Este principio está profundamente enraizado en la tradición médica hipocrática, cuyo precepto clásico de “ayudar, o al menos no hacer daño” ha hecho fortuna a lo largo de veinte siglos de práctica médica. Algunos autores³ prefieren deslindar el principio de beneficencia del que se ha dado en llamar **principio de no maleficencia**.

El tercer gran principio, ahora cuarto si se considera el de no maleficencia, es el de **justicia**. Este término debe ser entendido en su acepción de “justicia distributiva” según la definición aristotélica. Existen varias fórmulas para distribuir cargas y beneficios en una sociedad:

- a) a cada persona una participación igual,
- b) a cada persona según sus necesidades individuales,
- c) a cada persona en virtud de su contribución social, o
- d) a cada persona conforme a sus méritos.

La proyección práctica del principio de justicia es la respuesta a la pregunta: ¿quién debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir sus cargas? Debe existir una proporción entre los sujetos seleccionados para

participar en un experimento y el colectivo que recibirá los posibles beneficios. Aunque clásicamente los experimentos se habían hecho en pacientes pobres e ignorantes, la actual generalización de los sistemas públicos de salud, junto con la oportunidad de beneficiarse de nuevas formas de tratamiento realmente eficaces, ha hecho que la dimensión de este problema haya cambiado.

Una vez definidos los cuatro grandes principios, hay que establecer la relación que existe entre ellos. Parece obvia la imposibilidad de conceder un valor absoluto a cada uno de ellos, por lo cual habría que buscar, para cada caso concreto, una situación de equilibrio. Se deben establecer los dos niveles,⁴ que se describen a continuación.

En el **primer nivel** se situarían los principios de justicia y de no maleficencia, a los que se daría en lo posible un valor absoluto: todo experimento que conculque alguno de estos dos principios debe ser prohibido. Por ejemplo, no deberían permitirse experimentos en los que el sujeto vaya a recibir un daño gratuito, sea seleccionado en función de su situación de indefensión moral o, lo que quizá constituye el problema más frecuente, vaya a participar en un experimento erróneamente diseñado y del cual, por lo tanto, la sociedad no podrá obtener beneficios.

En el **segundo nivel** se situarían los principios de beneficencia y autonomía, a los que no se puede dar un valor absoluto, ya que el respeto máximo a cada uno de ellos no es posible sin lesionar el principio complementario.

Por ejemplo, si un investigador está plenamente convencido de que lo mejor para un determinado paciente es la participación en un ensayo clínico concreto, pero el paciente no desea participar en él, se daría la situación, frecuente por cierto, de que la consideración absoluta del principio de beneficencia no es posible sin lesionar el principio de autonomía. Por el contrario, cuando un paciente desea fervientemente probar una forma de tratamiento en fase experimental, pero el médico está convencido de que ésta tendría un efecto dañino sobre el paciente, la consideración absoluta del principio de autonomía no es posible sin lesionar el principio de beneficencia.

Estas son las bases sobre las que los Comités Éticos de Investigación Clínica deben apoyarse para la evaluación de los aspectos éticos de los protocolos de ensayos clínicos. Su aplicación práctica debe discutirse caso por caso, pero siempre con el telón de fondo de los cuatro principios de bioética.

Referencias

1. Levine RJ. *Ethics and regulations of clinical research*. 2ª ed. Baltimore: Urban-Schwarzenberg, 1986.
2. Serrano Castro MA, García Alfonso F, González de Suso MJ, et al. *Ensayos clínicos en España (1982-1988)*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
3. Gracia D. *Primum non nocere*. Madrid: Real Academia de Medicina, 1990.
4. Gracia D. *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Madrid: EUDEMA, 1991.

Fernando García Alonso. *Subdirección General de Evaluación de Medicamentos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.*

Investigación Clínica y Bioética, abril-junio 1994; 10: 6-8

¿Por qué tantos pacientes?

Una flor no hace primavera (del refranero)

Los bioestadísticos que colaboramos en investigación clínica escuchamos con frecuencia, incluso con algo de escepticismo, la pregunta que encabeza estas líneas. Y estamos de acuerdo en la importancia de reducir al máximo el número de casos incluidos en un estudio. No sólo por razones éticas; también los aspectos económicos y organizativos aconsejan ahorrar en número de pacientes. Sin embargo, es todavía un atentado mayor a estos princi-

pios éticos y económicos diseñar un estudio que, por reducir en exceso el número de casos, no pueda aportar nueva información al tema en estudio y no permita, por ejemplo, la toma de decisiones. En el artículo se repasan brevemente las razones por las que los principios del ensayo clínico requieren un cierto número de casos y las herramientas que el diseño de experimentos pone a nuestro alcance para reducir dicho número.

Principios de estadística en el ensayo clínico

Según el **principio de comparabilidad**, los resultados observados podrán ser atribuidos a los tratamientos en estudio si no existe ninguna otra diferencia entre los grupos. En otras palabras: si se elimina la posibilidad de que influyan otras causas, se podrá establecer una relación causal entre tratamiento y resultado. A diferencia de lo que ocurre en otros procedimientos para la imputación de causalidad,¹ en el ensayo clínico se pretende suprimir la influencia de todas las posibles causas restantes mediante una distribución idéntica de las mismas entre los grupos que se desea comparar. Ello impone el uso de herramientas específicas como la asignación aleatoria (*randomization*) o el enmascaramiento (*blinding*).

Una de las ventajas de la experimentación es que la asignación aleatoria comporta el beneficio de repartir por igual incluso aquellos posibles factores pronósticos que hoy en día son desconocidos. Si bien, por azar, alguno de los mismos puede quedar individualmente descompensado, en conjunto se equilibrarán mutuamente.

El **principio de generalización** recurre a la estadística para realizar este salto, imposible según Hume,² entre las partes y el todo: entre la muestra estudiada y la población global de pacientes en la que se encuentran los futuros receptores. No es necesario saber muchas matemáticas para entender que cuanto más se aproxime el tamaño de la muestra al de la población, menor será el riesgo de esta extrapolación. Ahora bien, ¿es éste un salto en el vacío? La inferencia estadística estudia y cuantifica, precisamente, el riesgo de este salto y la cantidad de información que la muestra proporciona. Así por ejemplo, el error típico de la media (*standard error of the mean, SEM*) informa sobre la diferencia espe-

rada entre el valor muestral observado y el auténtico valor poblacional, es decir, sobre el verosímil error que se está cometiendo al aplicar, a todos los casos, el valor observado en unos pocos. Veamos un ejemplo: al estudiar la presión arterial sistólica en una muestra de 25 pacientes, se ha observado una media de 120 mm Hg y una desviación típica (*standard deviation, S*) de 10 mm Hg. El error típico de la media es en este caso:

$$SEM (n = 25) = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{10}{\sqrt{25}} = 2 \text{ mm Hg}$$

Así, cuando se dice que la media, en la población origen de la muestra, es igual a 120 mm Hg, se puede cuantificar la imprecisión o «desconfianza» en el valor estimado o «adivinado» (120 mm Hg) en torno a los 2 mm Hg. Obsérvese que, debido a la presencia de la raíz cuadrada en la fórmula, para reducir esta desconfianza a la mitad sería necesario aumentar en cuatro veces el tamaño de la muestra. Efectivamente:

$$SEM (n = 100) = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{10}{\sqrt{100}} = 1 \text{ mm Hg}$$

Esta «avaricia» de casos aparece también en las restantes herramientas de la interferencia estadística, como, por ejemplo, los intervalos de confianza o las pruebas de hipótesis.

Conviene recordar que la inferencia estadística presupone un mecanismo aleatorio de obtención de la muestra que permita generalizar los resultados. En la realidad, sin embargo, se trabaja con los casos a los que se ha tenido acceso. No procede comentar ahora los riesgos que, sin duda, esta situación introduce. A continuación se describe qué puede aportar el *diseño experimental* al ahorro en número de casos.

Tabla 1. Alternativas al incremento de casos.

a) incrementar el efecto a estimar	<ul style="list-style-type: none"> a) concentrarse en «casos más sensibles» b) usar una variable más relacionada con el fármaco c) usar una variable con mejores propiedades estadísticas
b) disminuir la dispersión	<ul style="list-style-type: none"> interindividual <ul style="list-style-type: none"> a) subgrupo más homogéneo b) estratificación c) apareamiento d) evolución respecto al valor basal e) supresión de las fuentes de variabilidad intraindividual <ul style="list-style-type: none"> a) promedios de varias mediciones b) modelos de variable latente c) búsqueda de variables más fiables

Contribución del diseño experimental y de la bioestadística

El diseño experimental gira alrededor de dos valores cruciales: *la magnitud del efecto* que se desea estimar y *el error de estimación* de dicho efecto. Puede decirse que, para tener garantías de poder conseguir los objetivos de una investigación, es necesario que la información disponible tenga un volumen suficiente para poder ser extrapolada. ¿Qué se entiende, aquí, por suficiente? Que el error de estimación sea pequeño respecto al efecto que se desea estimar:

$$\frac{\text{efecto que se desea estimar}}{\text{error de estimación}} = \frac{\text{efecto}}{s/\sqrt{n}}$$

Así, para alcanzar este volumen de información suficiente, las mejores posibilidades del diseño experimental consisten en modificar alguno de los tres componentes variables de la fórmula.

1. Aumentar el valor del efecto. El efecto del tratamiento en estudio es el que es y ningún otro. Autoengañarse inflando artificialmente este valor sólo puede conducir a estudios con resultados *negativos*, que no detectan nada. Recuérdense, sin embargo, dos posibilidades del diseño experimental: la primera es *concentrarse en los casos en los que el efecto observado puede ser mayor*. Por supuesto, esta táctica atenta contra el principio de generalización. Una posible estrategia sería confirmar, en primeras fases, la existencia de un efecto, y más adelante estudiar su generalización. La segunda consiste en escoger como criterio de evaluación aquella variable en la que cabe esperar un mayor efecto, bien porque está más estrechamente relacionada con el fármaco, o bien porque tiene mejores propiedades estadísticas. Así por ejemplo, son preferibles las variaciones cuantitativas a las cualitativas. Por supuesto, para satisfacer los principios generales del estudio esta variable debe tener relevancia clínica.

2. Aumentar el número de participantes. Ésta es una posibilidad realista en muchos casos. En ocasiones, sin embargo, el incremento de casos puede tener repercusiones sobre la calidad de la información recogida, por lo que esta solución debe ser siempre cuidadosamente meditada.

3. Disminuir la dispersión. Obsérvese que la dispersión es el resultado de toda una serie de fuentes de variabilidad que, por conveniencia, se pueden dividir en *interindividual e intraindividual*. Para amortiguar el “ruido” introducido por la variabilidad interindividual, el diseño de experimentos permite varias posibilidades: concentrar el estudio en *un subgrupo homogéneo, estratificar* o bien tomar al *mismo sujeto como propio testigo*, aplicar diseños cruzados (*crossover*), etc.

También el análisis estadístico permite reducir esta variabilidad con un amplio abanico de herramientas y desde dos perspectivas: bien mediante la comparación de la *evolución respecto a un valor basal*, es decir, por el estudio de la simple diferencia (o mediante un análisis de covarianza), o bien *suprimiendo la influencia de factores conocidos* (edad, sexo, antecedentes, etc.) sobre la variabilidad, mediante modelos estadísticos

Más difícil resulta la limitación de la variabilidad intraindividual. Si ésta viene dada por las condiciones (lugar, hora, temperatura, etc.), se debe procurar mantenerlas constantes. Pero si la variabilidad es un inherente a la medición en sí —*baja fiabilidad*—, para mejorarla se puede *aumentar el número de mediciones*. En el análisis ulterior se puede desde tomar el *promedio* de éstas hasta incluirlas en un *modelo de variable latente*. Independientemente de estos refinamientos metodológicos, el investigador tiene la obligación de considerar el grado de fiabilidad de una variable y, si éste no es aceptable, seleccionar y estudiar variables alternativas.³

Todos estos aspectos, que se resumen en la tabla 1, se deben tener en cuenta durante el diseño y la planificación de un experimento. Así se reducirán las sorpresas desagradables, costosas o incluso irreparables: *‘the statistician should play the role of the obstetrician more than that of the morbid anatomist’*.⁴

Referencias

1. Stone R. The assumptions on which causal inference rest. *J R Statist Soc* 1993;55B:455-66.
2. Senn SJ. Falsificationism and clinical trials. *Stat Med* 1991;10:1679-92.
3. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. Nueva York: Wiley, 1986.
4. Ellemberg J. Biostatistical collaboration in medical research. *Biometrics* 1990;46:1-32.

Erik Cobo. *Estadística e Investigación Operativa, Universidad Politécnica de Cataluña.*

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1994

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d’Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas al año.

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.