

# Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## El ensayo clínico y el médico como agente doble

**L**a existencia de conflictos entre el papel de médico y el papel de investigador es inevitable. Estos conflictos son especialmente problemáticos cuando un mismo individuo intenta representar ambos papeles simultáneamente, tal como sucede en el caso del ensayo clínico con nuevos medicamentos.

### Funciones profesionales

El papel del médico consiste en ejercer la medicina, es decir, en desarrollar unas actividades cuyo único objetivo es mejorar la situación clínica de un determinado paciente; para ello debe establecer un diagnóstico y prescribir las medidas terapéuticas o profilácticas adecuadas.<sup>1</sup> El objetivo de la actividad del investigador es aportar conocimientos de carácter general o contribuir al desarrollo de los mismos, es decir, elaborar teorías o principios que puedan confirmarse mediante la observación científica y el establecimiento de las correspondientes inferencias.

De acuerdo con estos conceptos, cuando un médico ejerce la medicina parece que no puede tener ningún tipo de conflicto de intereses, aunque esto no es exactamente cierto. Así por ejemplo, el juicio del médico puede estar influido por el hecho de que recomendar un determinado procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede proporcionarle unos beneficios materiales adicionales. ¿Cómo proteger los intereses del paciente frente a los intereses del médico? En mi opinión, la salvaguarda más importante la proporciona la presión social que pueden ejercer sus propios colegas y compañeros. Las leyes y las normas institucionales exigen medidas, como una segunda opinión para determinados casos de cirugía electiva o las auditorías de las acti-

vidades habituales, que constituyen únicamente una segunda línea de defensa.

En la investigación siempre hay algo que se hace para el beneficio de terceras personas. Aunque este conflicto no es necesariamente distinto de los que surgen en la práctica de la medicina,<sup>1</sup> la situación difiere porque en general se admite que en esta última no existen conflictos de interés, en tanto que en el caso de la investigación científica se acepta universalmente que siempre existe un conflicto de este tipo.

### La investigación como riesgo y como beneficio

Los códigos éticos internacionales y las normas de mayor rango destinadas a salvaguardar los derechos y el bienestar de los pacientes incluidos en ensayos clínicos fueron publicados entre 1947 y 1981. En esta época la percepción general de la investigación clínica era que se trataba de un asunto extraordinariamente peligroso para los sujetos de la misma, los cuales, por tanto, tenían que ser protegidos. Esta percepción se desarrolló a partir de hechos que habían motivado o motivaron el desarrollo de los códigos éticos de investigación, como los crímenes cometidos por los nazis o las denuncias publicadas por Henry Beecher sobre graves irregularidades en proyectos de investigación clínica cometidas en Estados Unidos<sup>2</sup>

Se consideraba pues que un proyecto de investigación exigía normas para proteger a los pacientes que participaban en el mismo, sobre todo a los individuos más vulnerables. Con posterioridad se ha demostrado que muchas personas, incluso las más vulnerables, conside-

ran que participar en un proyecto de investigación puede ser más un beneficio que una carga.<sup>3</sup> Aunque esta suposición se publicó mucho antes,<sup>4</sup> dicha cuestión se puso claramente de manifiesto en 1986, durante las fases de planificación y desarrollo de un ensayo clínico controlado en el que se comparó zidovudina con placebo en el tratamiento del SIDA. Teniendo en cuenta los resultados de un estudio piloto muy reducido, los pacientes afectados de esta enfermedad y sus médicos consideraron que la zidovudina era “el mejor tratamiento disponible” en caso de SIDA. Por ello, durante dicho ensayo clínico algunos pacientes, con la ayuda de sus médicos, falsificaron su documentación clínica de forma que pareciera que cumplían los criterios de inclusión en el mismo.<sup>5</sup> En este proyecto algunos pacientes compartieron su medicación con otros, esperando que así todos pudieran tener una oportunidad de recibir, por lo menos, alguna cantidad del “mejor tratamiento disponible”.

La falsificación de criterios de inclusión con ayuda de los médicos se ha observado también en ensayos clínicos en pacientes oncológicos.<sup>6</sup>

También debe mencionarse que, en Estados Unidos, para muchos pacientes participar en un ensayo clínico es la única forma de acceder a una atención médica especializada.<sup>7,8</sup> Es más, para personas muy pobres ésta es la única forma de obtener cuidados médicos.

## Algunas consideraciones sobre este conflicto

¿Quién debe obtener el consentimiento informado del paciente? Según el Código de Nuremberg:<sup>1</sup>

“El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recae en el individuo que inicia o dirige el experimento o participa en el mismo. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada impunemente a terceros”.

Muchos comentaristas de la práctica de la medicina han expresado su preocupación por el desequilibrio de fuerzas entre el médico y el paciente. Spiro, por ejemplo, considera que un médico que tenga una estrecha relación con su paciente puede persuadirle generalmente de que haga cualquier cosa.<sup>9</sup>

Henry Beecher sugirió que se podría asegurar un grado considerable de salvaguarda si en todo ensayo clínico participaran al menos dos médicos “... uno preocupado por el cuidado del paciente... y el médico-científico, cuyo interés radica en el correcto desarrollo del proyecto de investigación”.<sup>10</sup>

Beecher no aclaró cual de los dos médicos debería solicitar el consentimiento informado. La Declaración de Helsinki<sup>1</sup> exige lo siguiente:.

“En el momento de obtener el consentimiento informado para un proyecto de investigación, el médico debe ser particularmente cuidadoso si el sujeto se encuentra en una relación de dependencia con él o si puede darse la situación de que otorgue su consentimiento bajo presión. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico que no participe en el proyecto y que sea completamente independiente de cualquier relación oficial con el mismo.” (Principio I.10).

En Estados Unidos la Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos en la investigación biomédica y del comportamiento sugirió que los Comités de Ensayos Clínicos (*Institutional Review Board, IRB*) pueden exigir que cuando se solicita el consentimiento del paciente esté presente una “persona neutral” no relacionada con el proyecto ni con el investigador, que también podría supervisar el desarrollo del proyecto.<sup>11</sup>

En mi revisión de las condiciones bajo las cuales una tercera persona puede intervenir en las relaciones entre el investigador y el sujeto he utilizado los términos “consejero de confianza” y “supervisor”. El “consejero de confianza” es la persona que recomienda al paciente si es conveniente o no participar en el ensayo clínico que se le ha propuesto. El “supervisor” es la persona cuya participación en el proyecto ha sido exigida por el IRB; está capacitada para prohibir la inclusión de un determinado sujeto en un ensayo clínico o para exigir que sea retirado del mismo.

Generalmente el consejero de confianza es el médico personal del sujeto, siempre y cuando no participe en el proyecto de investigación. En caso de que el sujeto no tenga médico personal o cuando éste participe en el proyecto de investigación, esta función la puede desempeñar otro médico, un sacerdote, un abogado o un amigo.

La participación de un “supervisor” nunca debe plantearse a la ligera. En realidad, se trata de una invasión de la intimidad y equivale a poner en duda la capacidad de juicio y de comprensión, así como la libertad de tomar decisiones del interesado. No obstante, en algunas ocasiones es imprescindible.

## El médico personal como consejero de confianza

Demasiado a menudo los formularios de consentimiento informado contienen afirmaciones que no re-

flejan de manera adecuada las alternativas a la participación en un ensayo clínico, sobre todo en el caso de pacientes oncológicos con un proceso rápidamente progresivo o cuando los tratamientos que se deben comparar son altamente tóxicos. Por ejemplo, en una hoja de información para el paciente consta lo siguiente:

“Las alternativas que se deben considerar en su caso incluyen diferentes medicamentos o combinaciones de medicamentos, o radioterapia. Otra alternativa es no administrar ningún otro tratamiento, lo cual probablemente resultará en un crecimiento continuado del tumor. En este momento se considera que no existen otros tratamientos que puedan ser más beneficiosos que el que se le propone.”

No se indica, no obstante, que los dos tratamientos que se pretende comparar están asociados con una gran probabilidad de que el tumor siga creciendo. Además, ambos tratamientos pueden dar lugar a náuseas vómitos, depresión de la médula ósea, infecciones graves y otras reacciones adversas graves o desagradables. En conjunto, los pacientes que participen en el ensayo pueden fallecer antes y, durante el tiempo que les reste, pueden tener una calidad de vida inferior a la de los pacientes que prefieran “ningún otro tratamiento”.

Por este motivo el IRB del *Yale-New Haven Medical Center* generalmente solicita que en el consentimiento informado conste la siguiente advertencia:

“Antes de dar su conformidad para participar en este protocolo, le sugerimos que consulte con su médico personal. Por favor, muéstrele una copia del protocolo y del formulario de consentimiento y pídale su consejo o su opinión sobre si usted puede o no dar su conformidad para participar en este ensayo”.

## Resolución del conflicto

Considero que, generalmente, el doble papel de médico y de investigador debe estar permitido. No hay duda de que existen algunos problemas, pero pueden solucionarse. En primer lugar, debo dejar bien claro que no he rechazado la proposición de Beecher de que por lo menos dos médicos participen en el ensayo. También puede ser útil ofrecer al paciente la oportunidad de mantener una entrevista con otro médico que no participa en el ensayo. Si el investigador no es el médico personal del paciente, no se le debería proponer que participase en un ensayo clínico sin la aprobación previa de su médico personal.

La decisión sobre si es preciso o no introducir a una

tercera persona en la relación entre el profesional y el paciente-sujeto la debe tomar el Comité de Ensayos Clínicos. En mi opinión existen tres factores que determinan la necesidad de procedimientos especiales de protección:

1. Es posible que la capacidad de los sujetos potenciales para dar su consentimiento esté limitada. ¿Existen limitaciones graves de su autonomía o de su capacidad para entender la información o se encuentran legalmente incapacitados?
2. También se debe considerar el grado de riesgo de los procedimientos necesarios para el desarrollo de aquella investigación en particular. Por definición, se trata del grado de riesgo que conllevan los procedimientos que deben aplicarse para obtener nuevos conocimientos. No se trata pues del riesgo inherente a la aplicación de medidas diagnósticas, terapéuticas o profilácticas, independientemente de su calificación como “producto en fase de desarrollo clínico” o como “medicamento registrado”. En el caso de los pacientes adultos este riesgo no debe ser superior a “un ligero incremento sobre el riesgo mínimo”<sup>1</sup>.
3. Para los protocolos destinados a valorar o comparar procedimientos terapéuticos, diagnósticos o profilácticos, se debe asegurar que las alternativas a la participación en el ensayo se expongan de manera clara y completa, que el sujeto tenga la oportunidad de tomar una decisión válida entre las alternativas que se le ofrecen y que sea consciente de las consecuencias de aceptar el papel de paciente sujeto.

## Resumen

El doble papel de médico e investigador comporta un conflicto de intereses, que es el resultado de las diferencias entre los objetivos de la investigación y los de la práctica médica. La mayor parte de los comentarios y de las recomendaciones relativas a este conflicto se han centrado en los problemas derivados de la obtención del consentimiento informado. Varios autores han propuesto diferentes medidas para proteger los intereses del paciente-sujeto, como, por ejemplo, separar los papeles de médico y de investigador o introducir a terceras personas en el procedimiento de obtención y mantenimiento del consentimiento informado.

En mi opinión la necesidad de adoptar salvaguardas para los intereses del paciente-sujeto, debe ser decidida por los Comités de Ensayos Clínicos, que deben considerar tres factores: (a) si la capacidad de consentimiento del sujeto está seriamente limitada, (b) si el

riesgo de perjuicios físicos o psíquicos supera “un ligero incremento sobre el riesgo mínimo” y (c) si el protocolo está destinado a comparar o valorar diferentes medidas terapéuticas, diagnósticas o profilácticas.

El peso de cada uno de estos factores o de la combinación de los mismos permitirá al Comité de Ensayos Clínicos recomendar la adopción de diferentes procedimientos de protección.

## Referencias

1. Levine RJ. *Ethics and regulation of clinical research*, 2ª ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1986.
2. Beecher HV. *Experimentation in humans*. Springfield: Thomas, 1959.
3. Levine C. Has AIDS changed the ethics of human subjects research? *Law, Medicine & Health Care* 1988;16:167-73.
4. Levine RJ, Lebacqz K. Some ethical considerations in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:728-41.
5. Melton GB, Levine RJ, Koocher GP, Rosenthal R, Thompson WC. Community consultation in socially sensitive research: lessons from clinical trials of treatments of AIDS. *American Psychologist* 1988;43:573-81.
6. Vanderpool HY, Weis GB. False data and last hopes: enrolling ineligible patients in clinical trials. *Hastings Center Report* 1987;17:16-9.
7. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS, Hurwitz S. Attitudes toward clinical trials among patients and the public. *JAMA* 1982;248:968-70.
8. Mattson ME, Curb JD, Mc Ardle R, et al. Participation in a clinical trial: the patient's point of view. *Controlled Clinical Trials* 1985;6:156-67.
9. Spiro HM. Constraint and consent: on being a patient and a subject. *N Engl J Med* 1975;293:1134-5.
10. Beecher HK. *Research and the individual: human studies*. Boston: Little Brown, 1970.
11. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *Institutional Review Boards: reports and recommendations*. Washington: DHEW Publication N° (OS) 78-0008, 1978.

---

**Robert J Levine.** Yale University School of Medicine. New Haven. Estados Unidos.

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Magí Farré, Inés Galende, M<sup>a</sup> Isabel Lucena, Jordi Llinares, M<sup>a</sup> Dolores Montero, Carlos Rodríguez, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Joan-Ramon Laporte, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1996

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 trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo, Grifols, ICN-Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodes, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. 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.