

Ensayos clínicos pragmáticos en la atención diaria de los pacientes y cambios regulatorios

Pragmatic Clinical Trials in Daily Patient Care and Regulatory Changes

La realidad no solo es apasionante, es casi incontable.

RODOLFO WALSH (1927-1977)

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados que forman parte y están embebidos en el cuidado clínico habitual tienen la potencialidad de producir resultados de gran relevancia, no solo para la institución donde se han realizado, sino también que al mismo tiempo producen información que puede ser generalizable a todo el sistema de salud.

Últimamente, a un grupo de esos ensayos clínicos pragmáticos se los ha denominado “ensayos clínicos aleatorizados de efectividad comparativa”, porque comparan los efectos de un sinnúmero de tratamientos para la misma enfermedad que están en uso actualmente y, al no existir evidencia científica de cuál es mejor, estos resultados clínicos permitirán guiar la toma de decisiones futuras.

¿Qué distinguiría a los ensayos clínicos pragmáticos (como los de efectividad comparativa) de los ensayos clínicos que son diseñados para comparar un tratamiento nuevo o experimental (realizados mayoritariamente con la dirección y el patrocinio de las empresas farmacéuticas) con control, en general placebo? La diferencia es que los estudios experimentales se utilizan para establecer una prueba-del-concepto inferido de un estudio de ciencia básica, o dilucidar un mecanismo de acción, o establecer la eficacia de una nueva droga.

Pero el contacto con la clínica debería ser el lugar donde producir las transformaciones, porque como dice Rodolfo Walsh en el epígrafe (que escribió sobre la realidad en Operación masacre o ¿Quién mató a Rosendo?), “la realidad no solo es apasionante, es casi incontable”.

Aunque existen muchas definiciones, incluso desde hace muchos años, para lo que se llama “ensayos clínicos pragmáticos”, recientemente Califf y Sugarman proponen tres atributos para identificarlos: “1) una intención de informar a los tomadores de decisiones (pacientes, clínicos, administradores y responsables políticos) en lugar de dilucidar un mecanismo biológico o social, 2) la intención de inscribir a una población relevante para la decisión en la práctica y representativa de los pacientes/poblaciones y los contextos clínicos para los que la decisión es relevante y 3) una intención de: a) agilizar los procedimientos y la recopilación de datos para que el ensayo pueda concentrarse en el

poder adecuado para informar las decisiones clínicas y de política a las que se dirige el ensayo o b) medir una amplia gama de resultados.

Teniendo en cuenta estos atributos, una definición de sentido común para un ensayo clínico pragmático sería: “Diseñado con el propósito principal de informar a los tomadores de decisiones sobre el balance comparativo de beneficios, cargas y riesgos de una intervención biomédica o de conducta de salud a nivel individual o de población.” (1)

También: “Pensamos que los requerimientos actuales para la revisión ética deberían ser reconsiderados para tales ensayos clínicos, en los cuales los riesgos que se puedan atribuir a los participantes de la investigación es bajo”.

“Convertir las variaciones de tratamiento observadas naturalmente en manipulación experimental desafía la meta pragmática de la investigación de efectividad comparativa por alteraciones de las operaciones clínicas normales... La integración de la investigación de efectividad comparativa en la práctica clínica retiene el efecto mínimamente intrusivo de la investigación observacional mientras ofrece la fuerza que provee el método experimental (incluyendo la aleatorización).” (2)

ALGUNOS EJEMPLOS

Ensayo clínico aleatorizado por “clusters cruzados”

Solo como criterios de ejemplo nos vamos a referir al ensayo clínico pragmático del baño con clorhexidina en terapia intensiva. Noto y colaboradores (3) realizaron un ensayo clínico aleatorizado por “clusters (grupos) cruzados” para comparar el baño diario habitual con el baño con clorhexidina, considerando el resultado de las infecciones en 9.340 pacientes críticos de terapia intensiva. Utilizaron períodos de baño de 10 semanas y con 2 semanas de lavado (*washout*) se cruzaba a 10 semanas al baño alternativo, esto 3 veces durante el ensayo clínico.

Este es un ejemplo de cómo lo que primero fue una investigación de mejora de la calidad local llevó a resultados generalizables a todo el sistema de salud.

Es necesario destacar que este estudio tiene un alto grado de validez externa, porque fueron enrolados *todos* los pacientes que ingresaron a las terapias intensivas, debido a que el Comité de Ética local aprobó una renuncia (*waiver*) al consentimiento informado de los pacientes por su bajo riesgo.

El punto final primario combinado, extraído de la historia clínica electrónica: infección con hemocultivo debida a catéteres centrales, infecciones del tracto urinario asociadas con catéter vesical, neumonía asociada al respirador e infección por *Clostridium difficile*, fue de 2,86 por 1.000 pacientes/días en los pacientes con clorhexidina *versus* 2,90 por 1.000 pacientes/días en los pacientes con baños de control ($p = 0,95$).

Elección y aleatorización de pacientes en el consultorio clínico

Para probar la factibilidad de integrar pacientes aleatorizados a nivel individual en la práctica general en el Reino Unido, se realizó la investigación de efectividad comparativa con diferentes estatinas (*Retropo*) y diferentes antibióticos (*ePulmón*) con la utilización de un sistema basado en el uso de la historia clínica electrónica (HCE) del consultorio médico. (4)

El médico general verificaba si el paciente era *elegible* y obtenía el *consentimiento informado* de los pacientes, accediendo al sitio web del ensayo para registrarlos y obtener la asignación aleatorizada.

Retropo comparó simvastatina con atorvastatina en pacientes mayores de 40 años con un riesgo del 20% a los 10 años para prevención primaria. El resultado de enfermedad cardiovascular se obtuvo de la HCE durante el período de seguimiento.

El ensayo clínico *ePulmón* comparó uso inmediato con uso diferido de antibióticos en pacientes mayores de 40 años con exacerbación aguda de una EPOC subyacente. El resultado incluía el volumen espiratorio forzado en 1 segundo y calidad de vida.

Sin embargo, la carga sustancial que se impone a los médicos participantes, incluyendo el papelero de sus datos y el adiestramiento previo que debían recibir, hizo que en el *Retropo* solo el 3,7% de los médicos terminaran reclutando pacientes y resultó similar con el ensayo *ePulmón*, donde solo el 1,3% de los sitios enrolaron pacientes.

Los autores concluyen: "... La pregunta fundamental es por qué los ensayos clínicos en el lugar de atención son vistos como una actividad que requiere elaborados procedimientos para su gobierno más bien que mejoras de calidad, que es una parte intrínseca de la atención clínica rutinaria." (4)

Ensayo clínico pragmático en pacientes internados por enfermería

Comparó dos métodos (la escala *corrediza versus* el régimen basado en el peso) para determinar la dosis subcutánea de insulina en el paciente hospitalizado. (5) Si se ponía en el acceso que "no tenía preferencia por el régimen de insulina" aparecía una indicación para que la enfermera le pidiera el consentimiento informado al paciente y entonces asignaba de manera aleatorizada el tratamiento. El resultado era el tiempo de estadía y secundariamente el control de la glucemia de la base de datos de la HCE.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

Para que la práctica se convierta en un lugar de aprendizaje para su aplicación clínica, a pesar del deseo y entusiasmo de los médicos asistenciales de participar, es necesario minimizar la carga de tiempo y esfuerzo en identificar a los pacientes elegibles para reclutarlos y obtener el consentimiento informado. Esto contribuirá al éxito de los ensayos clínicos *encajados* en la práctica, como cuando en el diseño de la investigación por *grupos (clusters)* se renuncia al pedido de consentimiento y todos los pacientes son incluidos, sin criterios de selección que excluya ningún paciente; no hay dudas de que esta situación facilita el enrolamiento.

La utilización de criterios de elegibilidad, aun con el requerimiento de un *software* adicional (más allá de la aplicación de rutina de la HCE), levanta barreras que complican la participación de los clínicos. Los ensayos clínicos pragmáticos *encajados* en la clínica funcionan mejor cuando los resultados primarios pueden ser derivados del registro médico electrónico habitual con mínima contribución adicional del médico asistencial.

La necesidad de la comprobación de los resultados por fuera de la HCE agrega complejidad y costo, por lo cual debe evaluarse cuidadosamente la relevancia clínica del dato a obtener con la factibilidad y costo técnico.

Los médicos que cuidan a los pacientes deben comprometerse como colaboradores activos, no solo porque deben acordar en suministrar el tratamiento de acuerdo con el protocolo luego de la aleatorización de cada paciente, sino también porque como parte del equipo que planifica el estudio deben definir los objetivos de la investigación. Pero no deberían estar sometidos a las complejas condiciones regulatorias actuales, porque pocos participarían, sin efecto sobre la seguridad de los pacientes en ensayos clínicos de muy bajo riesgo y con drogas o estrategias que se están utilizando en las condiciones actuales de asistencia.

Los ensayos de efectividad comparativa de "observación", donde diferentes médicos dan diferentes tratamientos alternativos para la misma enfermedad de manera casi aleatoria, son de más fácil realización desde que se utiliza la HCE. El simple hecho de aleatorizar el tratamiento los convierte en ensayos de efectividad comparativa "*aleatorizados*", que brindan las evidencias necesarias para la toma de decisiones clínicas racionales, disminuyendo el riesgo de tratamientos alternativos menos eficaces o aun dañinos.

Aprovechar el potencial completo de los métodos de investigación clínica en el lugar del cuidado asistencial de los pacientes nos debe llevar a pensar y redefinir la ética de los "comités de investigación" y las normas regulatorias estándares, incluyendo entre otros el consentimiento informado, en este paradigma de la investigación de muy bajo riesgo durante el cuidado del paciente.

¿CÓMO SE DISTINGUEN LA INVESTIGACIÓN DEL TRATAMIENTO?

En un primer enfoque se puede pensar, como ya se argumentó, que la atención médica se dirige a un paciente individual, para ayudar al malestar de una persona o manifestar una opinión médica a ese paciente en particular. En cambio, la investigación clínica no tiene ese propósito, porque su objetivo es desarrollar un conocimiento que luego se pueda generalizar a todos los pacientes.

Pero la diferencia práctica-investigación clínica actualmente se está desvaneciendo y ya no se puede hacer tan clara. En los Estados Unidos “la inversión federal reciente y sustancial en investigación de efectividad comparativa, redes de investigación basadas en la práctica y grandes bases de datos agregados de la atención clínica reivindican todas las estrategias de apoyo para incorporar las preguntas de investigación en las actividades y contextos clínicos, en general con menos restricción o carga tanto sobre profesionales de la salud como pacientes, que tradicionalmente ha impuesto la investigación clínica”.

El Instituto de Medicina ha llamado “*aprendizaje del sistema de atención de salud*”, cuando abordamos la investigación más cercana a la práctica clínica, construyendo conocimiento, desarrollo y aplicación en cada etapa del proceso de brindar atención. Como la investigación clínica y la práctica clínica se mueven deliberadamente de manera más cercana a un sistema integrado, la distinción entre las dos es cada vez más borrosa, aunque la aguda distinción en las regulaciones de los Estados Unidos y la literatura de la ética de la investigación permanece en su lugar.” (6)

La distinción neta entre investigación y práctica clínica actual tiene implicación para los conceptos de ética de la investigación y el papel regulatorio del Estado, que no es solamente conceptual y moral, sino también en las decisiones empíricas diarias. La visión actual de vigilancia ética de los “comités de investigación” puede llevar a la sobreprotección de los derechos e intereses de los pacientes en algunos casos de ensayos pragmáticos y a la desprotección en otras situaciones similares que se plantean en la práctica clínica asistencial.

Necesitamos los fundamentos de una nueva ética y su regulación, que beneficiaría tanto la atención como la investigación, cuya vigilancia ética más que estar basada en la distinción entre investigación y práctica, debería graduarse según el riesgo y la carga tanto en el campo de la práctica como de la investigación.

Si bien la regulación federal de los Estados Unidos en la investigación con sujetos humanos apareció en 1974 (7) por la protesta pública, e incluyó la revisión previa institucional para asegurar que la investigación formalice la relación riesgo-beneficio, cuenta con un adecuado proceso de consentimiento y un sistema justo para seleccionar sujetos. Pero, a su vez, nunca requirió nada comparable para la práctica clínica.

Describiremos a continuación las cinco características de cómo la investigación ha sido distinguida de

los tratamientos, siguiendo el desarrollo de Nancy E. Kass y colaboradores. (6)

La investigación está diseñada para desarrollar conocimiento generalizable

El primer uso público del término “conocimiento generalizable” aparece en el *informe Belmont*, que declara que mientras la práctica “se refiere a intervenciones que son diseñadas solamente para mejorar el bienestar de un paciente individual... y que tiene una razonable expectativa de éxito... la investigación muestra una actividad diseñada para probar una hipótesis, permitir conclusiones a extraer, y de este modo desarrollar o contribuir al *conocimiento generalizable*.” (8)

Y por supuesto toda la literatura posterior de bioética define la investigación como una actividad destinada a producir *conocimiento generalizable*.

Pero cada vez más las instituciones de atención de la salud se transforman en sistemas integrados simultáneos, de atención de la salud y aprendizaje de esa atención. En esas instituciones integradas, la investigación para un *conocimiento generalizable* será un objetivo explícito, ya que al mismo tiempo que suministran la atención que el paciente necesita capturan la experiencia de la práctica clínica de un modo sistemático que produce *conocimiento generalizable* para el aprendizaje; por lo cual el concepto de *conocimiento generalizable* desdibuja la distinción entre la investigación y la práctica clínica.

Consideremos el ejemplo del avance a paso rápido de la oncología pediátrica en las últimas décadas; esto se debió en gran parte a que casi desde su comienzo ha sido diseñada para que una alta proporción de los niños con cáncer fueran tratados bajo protocolos de ensayos clínicos multicéntricos, considerados como el estándar de cuidado.

A muchos pacientes que participan, aun adultos, los ensayos clínicos son ofrecidos como opciones de tratamiento que pueden resultar el mejor tratamiento disponible para sus condiciones. (9)

Generar *conocimiento generalizable* puede ser un aspecto pensado e integrado a la práctica clínica, no un grupo de maniobras distintas. En este contexto, el criterio de *conocimiento generalizable* no puede ser una condición definida que distinga la investigación de la práctica.

La investigación requiere una investigación sistemática

En la actualidad, los sistemas líderes de atención de salud están implementando programas que guardan los datos de sus resultados y servicios clínicos, de manera continua, para mejorar la calidad de la atención suministrada a sus propios pacientes.

En este contexto actual resulta de poca utilidad tratar de diferenciar la actividad de investigación de la actividad de la práctica clínica por el concepto de la recolección e *investigación sistemática* de los datos.

La investigación presenta menos beneficios clínicos netos y mayor riesgo total

En el pensamiento de la gente, la investigación clínica, en contraste con la práctica clínica, ofrece al paciente individual pocas perspectivas de beneficio clínico neto y un mayor riesgo total, y esto se reafirma moralmente por la vigilancia de los comités de ética e investigación. Sin embargo, cuando una droga está en el mercado, luego de la regulación de la FDA en los Estados Unidos o la ANMAT en la Argentina, significa que la droga es segura y efectiva en el uso propuesto y el beneficio de la droga supera con creces los riesgos que pueda producir.

Sin embargo, el Instituto de Medicina (Estados Unidos) estima que más de la mitad de los tratamientos que usamos actualmente carecen de evidencias adecuadas de efectividad y muchos procedimientos quirúrgicos y diagnósticos difundidos en la práctica tienen pocos o ningún estudio de evidencia científica que lo avalen, por lo cual muchos de los pacientes en la atención clínica ordinaria están a menudo en riesgo de tener resultados menores que los óptimos y aun de ser dañados como consecuencia de una evidencia inadecuada.

Conocemos muchos tratamientos que se habían adoptado como tratamiento estándar, que demostraron más tarde ser inútiles o, más aún, dañinos, como las incubadoras con oxígeno al 100% para los prematuros, los estrógenos luego de la menopausia, las drogas antiarrítmicas para evitar la muerte súbita, el *screening* de carótida y muchos otros.

Otro problema es que los ensayos clínicos aleatorizados convencionales tienen criterios tan selectivos de inclusión y exclusión que resultan ser ensayos de eficacia, pero pueden no representar por la edad, el género, la raza, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad a la población general, por lo cual no se pueden generalizar sus resultados por no ser ensayos clínicos de efectividad real en la población.

Estos problemas que tenemos en la práctica médica diaria deben ser constructivamente comparados con los riesgos mínimos e importantes beneficios de la investigación clínica pragmática o de efectividad comparativa, poco diferente de la atención ordinaria, la cual está dirigida a conocer cuál de dos o más opciones clínicas, ampliamente utilizadas para la misma indicación, funciona mejor para un paciente determinado.

Si bien algunos estudios de investigación pueden exponer a los pacientes a riesgo o daño, también puede hacerlo la atención médica estándar actual.

La investigación introduce cargas y riesgos clínicamente relevantes

Otra aseveración es que la investigación con pacientes introduce inconvenientes o riesgos que no están relacionados con las necesidades de la atención de los pacientes, que no son comparables a los inconvenientes o riesgos irrelevantes impuestos en la atención si no se realiza la investigación.

Sin embargo, ya mencionamos los daños producidos por tratamientos que se consideraron estándares

de cuidados en otra época, y también es conocido que la sobreutilización de servicios médicos exponen a los pacientes a cargas y riesgos (siguiendo al aforismo “más es menos”) sin equipararse con el beneficio clínico que pueden producir.

Por ello está poco claro qué situaciones de la práctica clínica o la investigación clínica imponen el nivel más alto de inconvenientes y riesgos a un paciente determinado.

Los protocolos de investigación imponen qué intervenciones recibe un paciente

Se oye la queja de que en la investigación clínica el manejo clínico del paciente es a menudo determinado por un protocolo preestablecido; sin embargo, cada vez más, en la práctica clínica se utilizan de manera obligatoria algoritmos o protocolos de las Guías.

Muchas veces la intervención que recibirá un paciente puede estar más determinada por el lugar donde vive o por el médico u hospital que consulta que por sus características de salud individuales. Esta contingencia a menudo no es reconocida.

REPENSANDO NUESTRA VIGILANCIA ÉTICA

La distinción entre investigación y práctica clínica parece bastante engañosa para utilizarla como criterio para graduar la vigilancia ética y para el problema práctico de los actuales criterios regulatorios.

Distinto al contexto de investigación, no hay una tercera parte que vigile lo que se requiere para asegurar el uso ético de intervenciones de beneficio no probado y sus riesgos desconocidos en la práctica clínica, generando desprotecciones de un lado, con sobreprotección en otro lado.

Debemos pasar de un sistema de vigilancia ética que descansa fundamentalmente en la distinción investigación-práctica a comenzar a identificar qué actividades merecen revisión ética y determinar qué pacientes están en riesgo y necesitan una vigilancia que los proteja.

Necesitamos identificar más eficientemente cuáles intervenciones funcionan, con ensayos clínicos pragmáticos de bajo riesgo, y de esa manera reducir el error y conocer las estrategias o intervenciones que deberían ser administradas o evitadas para grupos de pacientes.

La etiqueta colocada, desde hace tres o cuatro décadas, de “investigación” o “práctica” no debería ser más nuestra preocupación moral central. Es tiempo de crear una comprensión más balanceada y relevante de lo que importa moralmente para ir transformándose en un sistema en el cual la ética del aprendizaje de la investigación y la práctica clínica se encuentren apropiadamente integradas. (6)

¿CÓMO CONSTRUIR UN NUEVO MARCO ÉTICO?

Como no existe una ética diferente entre la “ética de la investigación clínica” y la “ética de la práctica clínica”,

Ruth Faden (10) propone un marco de referencia con siete principios:

1. Respetar los derechos y la dignidad de los pacientes.
2. Respetar el juicio clínico de los médicos.
3. Proveer atención clínica óptima a cada paciente.
4. Evitar imponer riesgos no clínicos y cargas a los pacientes.
5. Abordar y reducir las desigualdades de salud entre la población.
6. Conducir actividades responsables que fomenten el aprendizaje que mejore la calidad de la atención clínica y los sistemas de atención de salud.
7. Contribuir al propósito común de mejorar la calidad y el valor de la atención clínica y los sistemas de atención de salud.

Las seis primeras obligaciones importan tanto a investigadores como a clínicos, administradores del sistema de salud, pagadores, compradores. La última importa a los pacientes.

1. Obligación de respetar al paciente (sus derechos y dignidad)

Uno de los “derechos” en la ética de la investigación y en la ética clínica es el derecho a que se respete la autonomía del paciente, es decir, permitir que las personas conformen el curso básico de su vidas en línea con sus valores e independiente del control de los otros.

Deberíamos evaluar si la actividad del médico limita excesivamente la elección y los valores de esa elección del paciente.

2. La obligación de respetar el juicio clínico

Cuando hay incertidumbre acerca de la mejor práctica o limitada experiencia empírica, la obligación de respetar el juicio clínico en este contexto no es tan rigurosa como cuando hay una clara evidencia para el médico o una definida preferencia del paciente a las diferentes opciones terapéuticas.

3. La obligación de proveer atención óptima a cada paciente

Es una obligación indeclinable del profesional de la salud. Los riesgos estarían moralmente justificados si son superados por la perspectiva del correspondiente beneficio clínico potencial o esperado.

Tenemos siempre que considerar que si bien algunas actividades de investigación y aprendizaje probablemente incrementan la perspectiva de un beneficio clínico neto, otras probablemente lo decrecen.

4. La obligación de evitar imponer riesgos y cargas no clínicas

Las actividades de aprendizaje también pueden imponer inconvenientes o cargas, más allá de las necesarias para la atención clínica usual del paciente, aunque parezcan mínimas, como las visitas extras de control a la institución.

5. La obligación de abordar la desigualdad injusta

Los requerimientos morales de la investigación son que la selección del sujeto sea equitativa y que la distribución de los beneficios y la carga de la investigación clínica sean justas.

6. La obligación de conducir actividades de aprendizaje continuo que mejore la calidad de la atención clínica y los sistemas de salud

Esta obligación hace al aprendizaje moralmente obligatorio y extiende su alcance más allá de los profesionales de la atención de salud a las instituciones, pagadores y compradores del sistema de salud. Sería una obligación “fundacional” para transformar gradualmente a las profesiones de la salud y las instituciones de salud en actividades de aprendizajes interconectados.

7. La obligación de los pacientes de contribuir al propósito común de mejorar la calidad y el valor de la atención clínica y el sistema de salud

Si bien los profesionales y las organizaciones de salud tienen la obligación de aprender, los pacientes tendrían la obligación de contribuir, participar y facilitar de otra manera el aprendizaje.

Este bien común es un propósito social compartido con la participación casi universal en las actividades de aprendizaje, a través de la cual los pacientes se beneficiarán de la contribución en el pasado de otros pacientes cuya información los ha ayudado a avanzar en el conocimiento y mejorar la atención. Nada sustituiría la participación directa y la contribución a las actividades de aprendizaje.

Según David Hume, “Todas nuestras obligaciones de hacer el bien a la sociedad parecen implicar algo recíproco. Recibo los beneficios de la sociedad, y por lo tanto debo contribuir a su interés.” Tendríamos un beneficio proporcional compartido por todos, con la obligación moral de inconvenientes y cargas compartidos por todos, para producir dichos beneficios.

NUEVO MARCO ÉTICO DE REFERENCIA

El nuevo marco ético de referencia evita la relevancia moral de la distinción tradicional entre investigación y práctica médica y agrupa un conjunto de presunciones morales a favor del aprendizaje, en el cual tanto los profesionales como las instituciones de salud tienen una obligación afirmativa de contribuir a esas actividades. Esto implica cambios en las políticas y las prácticas de vigilancia de las regulaciones actuales en sujetos humanos y los sistemas de consejos de revisión, que incluyen la revisión previa y el consentimiento informado.

En el nuevo marco hay una vinculación moral entre la primera obligación –respeto de los derechos y la dignidad de los pacientes– con la obligación séptima, que los pacientes contribuyan al propósito común de mejorar la calidad de la atención clínica y del sistema de salud.

“Estamos en los primeros días de una realización progresiva de la aspiración de un elevado objetivo, pero dado el daño e incertidumbre acerca de la efectividad clínica en la atención de salud, debería darse alta prioridad a los esfuerzos por acelerar el aprendizaje. Ahora es buen tiempo de poner los fundamentos éticos de un aprendizaje del sistema de atención de salud y comenzar a trabajar en sus compromisos morales específicos.” (10)

ALGUNOS PRIMEROS ENFOQUES DIFERENTES

Varios de los ensayos clínicos con colaboración del INH se han realizado sin un consentimiento informado escrito porque no eran relevantes para tales enfoques.

“Los participantes del taller de trabajo (*reunidos por el NIH*) sentían que la Declaración de Ottawa era demasiado restrictiva en sus determinaciones de cuándo es apropiado renunciar o modificar el consentimiento informado. En particular la Declaración recomienda que los investigadores obtengan el consentimiento excepto cuando ‘1) la investigación no es factible sin una renuncia o alteración del consentimiento y 2) la intervención del estudio y el procedimiento de recolección de datos posean no más que un riesgo mínimo’. Sin embargo, algunas investigaciones de efectividad comparativa (que a menudo comparan intervenciones de estándar de cuidados) y los proyectos de mejora de calidad que emplean aleatorización por ‘clusters’ (grupos) pueden plantear un problema en situaciones en las cuales el consentimiento informado prospectivo para actividades particulares puede no parecer apropiado. Más aún, requerir consentimiento en estos escenarios puede impedir un gran número de ensayos clínicos importantes y bien diseñados que implican un incremento bajo de riesgo, resultando en intervenciones que están siendo adoptadas o discontinuadas sin una información significativa que considere su valor.” (11)

Los criterios para renunciar o alterar el consentimiento requieren que: “1) la investigación implique no más que riesgos mínimos al sujeto; 2) la renuncia o alteración no afecte adversamente los derechos y el bienestar del sujeto; 3) la investigación no pueda ser prácticamente realizada sin la renuncia o alteración; y 4) siempre que sea apropiado, los sujetos deberían ser provistos con la información adicional pertinente después de la participación.” (11)

Es de hacer notar que las regulaciones federales de los Estados Unidos definen “daños mínimos” como “... la probabilidad del daño o malestar anticipado en la investigación no sea más grande en ellos que aquellos encuentros ordinarios de la vida diaria o durante el rendimiento del examen físico o psicológico o pruebas de rutina”.

Los comités de investigación deberían considerar solamente aquellos riesgos y beneficios que pueden resultar de la investigación, diferenciándolos de los riesgos y beneficios de las terapias que los sujetos recibirían aun que no participaran de la investigación.

IMPLICAR A LOS PACIENTES

Un diálogo con 110 miembros del público, seleccionados al azar en cuatro ciudades de Inglaterra y Gales, fue conducido por la Health Research Authority del Reino Unido (12) para conocer la opinión sobre el desarrollo de procesos de consentimientos informados simplificados para ensayos clínicos de drogas ya licenciadas y otras intervenciones de uso habitual.

Casi todos los integrantes de los diferentes grupos expresaron apoyo en principio por procesos de consentimiento informados simplificados con hojas de comunicación al paciente que no repita la información contenida en la hoja intercalada en los envases de drogas, asumiendo que los estudios no son ciegos.

Ante una futura regulación de ensayos clínicos que permitiera la opción de la ausencia de consentimiento en ensayos clínicos diseñados por grupos (*clusters*), la mayoría acordó con el uso de consentimiento cero en estudios apropiados de bajo riesgo con intervención mínima.

Algunos participantes sintieron que los tratamientos que son invasivos, por ejemplo, que se deba entrar dentro del cuerpo de alguna forma (incluiría catéteres o medicaciones intravenosas), eran muy invasivos para que resulte apropiado que tengan cero de consentimiento, mientras que otros participantes concluyeron que si había una incertidumbre genuina con medicamentos licenciados, entonces debería ser aceptable no buscar el consentimiento en estos escenarios de intervención.

Concluyen que: “El diálogo reveló que hay un fuerte apoyo a la investigación en salud como una parte clave para garantizar que haya mejoras continuas de salud. Incrementar el acceso de los participantes a la investigación en salud fue apoyado como un bien común.” También el diálogo puso de manifiesto un “genuino apoyo al proceso de consentimientos simplificados donde los procesos de investigación no tienen impacto en el tipo y calidad del cuidado proporcionado”; los “reaseguros alrededor de utilizar el consentimiento cero incluyó: utilizar datos anónimos, en áreas de bajo riesgo, no intrusivos o no invasivos, ausencia genuina de conocimiento acerca del mejor tratamiento (punto de equilibrio genuino), es improbable que el paciente se entere que hay una opción diferente a la del equipo.” (12)

CONCLUSIONES

El desarrollo de los sistemas informáticos facilitó que la práctica clínica habitual se convierta en un “aprendizaje del sistema de atención de salud”, realizando observaciones comparadas de drogas, prácticas y estrategias.

La introducción de ensayos clínicos pragmáticos embebidos en dicha práctica, con la utilización de la metodología científica (que incluye la aleatorización para hacer desaparecer los sesgos), potencia la obtención de la evidencia en la utilización de diferentes drogas, prácticas y estrategias de la práctica habitual.

Esta situación en que nos encontramos hace que la distinción clásica entre clínica e investigación se desvanezca, y amerita que se revisen las regulaciones éticas para los ensayos pragmáticos.

La ética de la investigación y las regulaciones estatales actuales en sujetos humanos no se deberían basar en la distinción práctica médica-investigación clínica. Necesitamos fundamentar un nuevo marco ético y de regulación, que sirva tanto a la atención como a la investigación de pacientes, cuya vigilancia ética y de regulación debería graduarse según el riesgo y la carga que se produce, tanto en el campo de la práctica como de la investigación.

El diálogo con las personas comunes de la población demostró un fuerte apoyo a la investigación en salud como una parte clave para garantizar mejoras continuas.

Además, casi todos los interrogados brindaron apoyo a procesos de consentimiento informados simplificados. La mayoría también acordó con la ausencia de consentimiento (el uso de consentimiento cero) en estudios apropiados de bajo riesgo con intervención mínima.

Estamos en los inicios de un cambio para dilucidar las incertidumbres acerca de la efectividad clínica en la atención de salud, dando alta prioridad a los esfuerzos por acelerar el aprendizaje.

Ahora ha llegado el tiempo de colocar los nuevos fundamentos del marco ético de un aprendizaje del sistema de atención de salud y comenzar a trabajar en una nueva regulación estatal.

Dr. Hernán C. Doval^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Califf RM, Sugarman Y. Exploring the ethical issues in pragmatic clinical trials. *Clin Trials* 2015;12:436-41. <http://doi.org/bz3d>
2. Fiore LD, Lavori PW. Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. *N Engl J Med* 2016;374:2152-8. <http://doi.org/bz3f>
3. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:369-78. <http://doi.org/bz3g>
4. Van Staa TP, Dyson L, McCann G, Padmanabhan S, Belatri R, Goldacre B, et al. The opportunities and challenges of pragmatic point-of-care randomised trials using routinely collected electronic records: evaluations of two exemplar trials. *Health Technol Assess* 2014;18:1-146. <http://doi.org/bz3h>
5. Fiore LD, Brophy M, Ferguson RE, D'Avolio L, Hermos JA, Lew RA, et al. A point-of-care clinical trial comparing insulin administered using a sliding scale versus a weight-based regimen. *Clin Trials* 2011;8:183-95. <http://doi.org/d652vf>
6. Kass NE, Faden RR, Goodman SN, Pronovost P, Tuniss S, Beauchamp TL. The research-treatment distinction: a problematic approach for determining which activities should have ethical oversight. *Hastings Center Report* 2013 N°1:S4-S15. <http://doi.org/bz3j>
7. United States Department of Health, Education, and Welfare. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare, Part 46 (45 CFR 46), Protection of Human Subjects, Final Rule; Federal Register 39, no. 105 (1974): 18914:20.
8. National Commission for the Protection of the Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of the Human Subjects of Research (Washington; DC: Department of Health, Education, and Welfare, Publication OS 78-0012, 1978). <http://doi.org/ff8q4p>
9. Joffe S, Weeks JC. Views of American Oncologists about the Purposes of clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1847-53. <http://doi.org/bz3p>
10. Faden RR, Kass NE, Goodman SN, Pronovost P, Tunis S, Beauchamp TL. An ethics framework for a learning health care system: A departure from traditional research ethics and clinical ethics. *Hastings Center Report* 2013;43:516-27. <http://doi.org/bz3q>
11. Anderson ML, Califf RM, Sugarman J for the participants in the NIH Health Care Systems Research Collaboratory Cluster Randomized Trial Workshop. Ethical and regulatory issues of pragmatic cluster randomized trials in contemporary health systems. *Clin Trials* 2015;12:276-86 doi:10.1177/1740774515571140.
12. Identifying and recruiting participants for health research; a public dialogue for the Health Research Authority. London: OPM Group, July 2015 (<http://www.opm.co.uk/wp-content/uploads/2015/07/hra-science-wise-dialogue-report-final-july-2015-recruiting-participants-pdf>).