



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

www.bioeticayderecho.ub.edu - ISSN 1886-5887

DOSSIER SOBRE BIOÉTICA Y MEDICINA INTENSIVA

Investigación clínica a pie de cama. Sepsis

Clinical research at the bedside. Sepsis

Recerca clínica a peu de llit. Sèpsia

MILAGROS CALIZAYA, JORDI MANCEBO *

* Milagros Calizaya. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona (España). Email: mtcalizaya@gmail.com.

* Jordi Mancebo. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Sant Pau, Barcelona (España). Email: jmancebo@santpau.cat.



Copyright (c) 2020 Milagros Calizaya, Jordi Mancebo

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Resumen

La investigación clínica en sepsis es una prioridad y una obligación cuyo objetivo primordial ha de ser tanto el conocimiento de su compleja fisiopatología como la búsqueda de herramientas diagnósticas precoces y eficaces, para mejorar el tratamiento y disminuir la tasa de mortalidad. Los principios éticos de la investigación biomédica ayudan a determinar el equilibrio entre el avance de la ciencia y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos de la investigación.

Palabras clave: Ética en investigación clínica; sepsis.

Abstract

Clinical research in sepsis is a priority and an obligation whose primary objective must be both knowledge of its complex pathophysiology and the search for early and effective diagnostic tools to improve treatment and reduce the mortality rate. The ethical principles of biomedical research help to determine the balance between the advancement of science and the protection of the rights and welfare of research subjects.

Keywords: Ethics in clinical research; sepsis.

Resum

La recerca clínica en la sèpsia és una prioritat i una obligació l'objectiu primordial de la qual ha de ser tant el coneixement de la seva complexa fisiopatologia, com la cerca d'eines diagnòstiques precoces i eficaces per a millorar-ne el tractament i disminuir la taxa de mortalitat. Els principis ètics de la recerca biomèdica ajuden a determinar l'equilibri entre l'avanç de la ciència i la protecció dels drets i benestar dels subjectes de la recerca.

Paraules clau: Ètica en recerca clínica, sèpsia.

1. Introducción

La sepsis ha sido definida recientemente como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”^{1,2}. Esta entidad continúa siendo una de las principales causas de mortalidad hospitalaria (1.400 muertos/día) con una incidencia en aumento (18 millones de casos /año) y con un elevado consumo de recursos tanto humanos como económicos. El 10,4% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarios (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso (unos 50.000-100.000 casos/año en nuestro país), de los cuales el 20,6% requerirán ingreso y el 5-15% evolucionará a shock séptico con una mortalidad que puede ser superior al 50%. Esta elevada morbimortalidad es un problema de elevada importancia desde el punto de vista de la Salud Pública.

La dificultad del diagnóstico precoz, la compleja fisiopatología de la sepsis, la variabilidad de las manifestaciones clínicas como respuesta a la infección y la aparición de nuevas resistencias a los antibióticos hacen que la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes sépticos sea muy compleja. Por lo tanto, resulta imprescindible una investigación clínica rigurosa y fácilmente aplicable en la clínica, con el fin de obtener mejores herramientas diagnósticas eficaces y fiables que faciliten la identificación precoz y que permitan predecir la evolución y optimizar el tratamiento de estos pacientes. En consecuencia, para una práctica clínica correcta, la investigación clínica en sepsis no sólo es una prioridad sino una obligación.

La investigación clínica en el paciente séptico constituye un desafío por los conflictos éticos que genera. Pensar en bioética e investigación en los pacientes críticos sépticos es sumirse en la incertidumbre y en la complejidad de reflexionar, plantear y analizar cuestiones éticas referidas a la legitimidad del fin de la investigación, al medio y a los métodos y a la comunicación de los resultados de la investigación que deben ser abiertos al análisis crítico de la comunidad científica.

Desde esta perspectiva, la regulación ética de la investigación clínica científica es indispensable. La consideración ética ha de ser un componente presente en cada uno de los pasos que se van dando, afirmando y reforzando el verdadero objetivo que debe tener toda investigación, el ser humano.

Los principios éticos de la investigación biomédica ayudan a determinar el equilibrio entre el avance de la ciencia y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes incluidos en la investigación.

Son condiciones ineludibles de la ciencia biomédica, dar fe, sobre la base de estudios preliminares, que la investigación clínica propuesta aspira en realidad un avance cognitivo

importante y que los beneficios de la investigación sean científicamente relevantes para una sociedad que cada vez es más autónoma en la gestión de su salud.³

2. Principios de bioética e investigación clínica en sepsis

El respeto absoluto por las personas, la beneficencia y el principio de justicia son los principios éticos generales que rigen toda investigación en seres humanos. Las normas éticas y jurídicas universales incluyen el Código de Núremberg (redactado en 1947), la Declaración de Helsinki (aprobada por la Asociación Médica Mundial en su 18ª asamblea en 1964 y última actualización en 2013), el Informe Belmont (publicado en 1978), Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos 1982, Buenas Prácticas Clínicas, 1995 y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El respeto absoluto por las personas, fundamentalmente referida a la autonomía del paciente, basada en su libre decisión de formar parte de una investigación, y aún si ha decidido participar, pueda decidir su revocación del estudio si así lo cree conveniente, en cualquier momento y sin ningún tipo de perjuicio ni obligación de exponer las razones que llevaron a la decisión de revocar. La principal manifestación de autonomía es el consentimiento libre e informado constituyendo un factor ético esencial y determinante en investigación clínica. El consentimiento informado no es un documento firmado por el paciente para cumplir unos requisitos legales establecidos.

La importancia de la información es que ha de ser adecuada y que se comprenda de forma veraz que el incremento del conocimiento científico es el principal objetivo. Ha de ser libre, es decir que no debe prestarse bajo ningún tipo de influencia, coacción, coerción, influencia indebida, o intimidación de ningún tipo y de manera tal que su decisión responda a la propia escala de valores de su vida.⁴

Una de las principales dificultades que supone la investigación en los pacientes sépticos críticos es la disminución o ausencia de su capacidad para decidir en algún momento de su estancia en los Servicios de Medicina Intensiva. La presencia de desorientación, confusión, estupor, delirio e incluso coma inducido por el proceso séptico, la necesidad de sedación, la ventilación mecánica y la inestabilidad hemodinámica son factores prevalentes en estos pacientes. Estas condiciones clínicas impiden o dificultan, en muchos casos, la adecuada capacidad para tomar decisiones y para recibir información completa acerca de la investigación.

Todo ello dificulta o impide la comunicación clara y efectiva para la obtención del consentimiento informado. Por otro lado, se tendría que procurar evitar la presunción de que por ser un paciente crítico es incapaz de tomar decisiones. Es importante realizar la consulta de la existencia de voluntades vitales anticipadas en las que se exprese claramente deseos sobre participación en investigación o designación de un representante legal autorizado con la dificultad y riesgo de que este representante legal haga su propia interpretación. La especial protección que han de tener estos pacientes no ha de implicar la exclusión de los estudios de investigación. De este modo, en algunas circunstancias (en situaciones de urgencia, pacientes no capaces de consentir, ausencia de familiares que puedan consentir en nombre del paciente, etc.) y siempre con la autorización de los Comités de Ética en Investigación Clínica, se permite incluir en los ensayos clínicos a los sujetos de investigación sin consentimiento informado al inicio del estudio. Ese consentimiento, sin embargo, es obligatorio solicitarlo al propio paciente una vez éste se encuentra en capacidad de consentir.⁵⁻⁶

El empleo de nuevas formas de consentimiento a través de aplicaciones informáticas, vídeos interactivos o incluso teléfonos móviles será en un futuro cercano una oportunidad para ser explorada en los pacientes críticos.

En relación a la beneficencia, referida a la obligación ética de maximizar los beneficios y disminuir al máximo la probabilidad de daños deben tenerse en cuenta algunos elementos claves. El primero es que, debido a la gravedad, el riesgo vital inherente de los pacientes críticos sépticos es elevado y por lo tanto se ha de garantizar que prevalezcan los beneficios esperados sobre los riesgos asumibles predecibles. El segundo elemento radica en que el diseño de la investigación ha de ser metodológicamente correcto, fortaleciendo las estrategias de investigación que sean necesarias para proteger a los pacientes-probandos. Especialmente, el mantenimiento de la mejor terapia existente y la aplicación de la equiponderación.⁷

Centrándonos en el principio de justicia, es muy importante conseguir que la selección de los participantes (particularmente la que considera la distribución equitativa de los riesgos, costes y beneficios) evite los sesgos de selección. La necesidad científica ha de fundamentar los criterios de elegibilidad más amplios posibles.

La literatura científica ha mostrado de forma reiterada una disociación entre los resultados fisiopatológicos, de interés para el investigador, y los resultados clínicos, que realmente importan al paciente, y que son verdaderamente importantes para la toma de decisiones.⁸

La única diferencia sistemática entre los grupos de pacientes debería ser los respectivos tratamientos que reciben, para poder atribuirles razonablemente las posibles diferencias observadas en los efectos y evitar que sean determinadas por la heterogeneidad de los pacientes

sépticos incluidos en los grupos comparados. Debido a esta falta de homogeneidad y comparabilidad de grupos es difícil sino imposible llevar a cabo estudios controlados con placebo.

Para conseguir una asignación neutra e imparcial de los individuos a los diferentes tratamientos, el mejor diseño es el del ensayo clínico controlado con distribución aleatoria. Cuando el sistema de aleatorización está bien empleado, genera unos grupos de pacientes perfectamente comparables. Entonces podremos atribuir razonablemente los resultados observados a los diferentes tratamientos recibidos por el grupo de intervención y el que actúa como control y no atribuirlo a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión.

Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados en los pacientes críticos sépticos presentan también una serie de problemas metodológicos importantes que pueden alterar su relevancia y credibilidad. Por ejemplo, criterios demasiado restrictivos y estrictos de selección, asignación o enmascaramiento incorrecto, tamaño insuficiente del estudio, selección o análisis interesado de los resultados, interrupción prematura de los estudios, falta de consideración de los efectos adversos y desviaciones con respecto al protocolo inicial, entre otros.

La dificultad de obtener una muestra representativa se debe fundamentalmente a la compleja fisiopatología del paciente séptico. La causa de la heterogeneidad de estos pacientes se fundamenta en que las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variables, según el sitio inicial de la infección, el microorganismo causante, el patrón de disfunción orgánica aguda, el estado de salud subyacente del paciente, la comorbilidad asociada y el intervalo antes del inicio del tratamiento. Los signos tanto de infección como de disfunción orgánica pueden ser sutiles.

Por tanto, uno de los factores determinantes es la dificultad del cálculo o estimación del tamaño muestral. Cuando el número de pacientes es pequeño, la estimación del efecto es muy inestable con falsos positivos y falsos negativos. Por último, los estudios pequeños presentan con frecuencia problemas metodológicos que los hacen más propensos a los sesgos, lo que podría contribuir a la sobreestimación del efecto. El problema de los estudios pequeños está íntimamente ligado al de la interrupción precoz del ensayo por beneficio. Un ejemplo es el estudio OPTIMIST en el que se analizaba el efecto de “tifacogin” en pacientes con sepsis grave y coagulopatía.

En estas condiciones parece poco razonable esperar que un único tratamiento sea tan efectivo en una sepsis en fase hiperinflamatoria como en una sepsis en estadio de déficit inmunitario.

Finalmente, la monitorización continua que conlleva cambios en las estrategias de tratamiento supone una dificultad añadida para diseñar un grupo control adecuado. En este sentido se ha de considerar dos tipos distintos de ensayos clínicos aleatorizados, los pragmáticos que analizan la efectividad y los explicativos que miden la eficacia. Los primeros pretenden

maximizar la validez externa y por lo tanto los resultados sean generalizables. El objetivo de los estudios explicativos es maximizar la validez interna, reducir la fuente de variabilidad (error y sesgo) y maximizar las diferencias en los resultados (señal). La importancia está dada por la existencia de un equilibrio entre la validez externa e interna.⁹

No hay grupos homogéneos estrictos, los grupos de comparación no son similares para los criterios de selección y exclusión. Por lo tanto, para que la investigación sea útil no basta que esté correctamente diseñada y ejecutada, sino que la evidencia generada se aplique a los pacientes, es decir que los resultados de los estudios no compliquen la validez externa o aplicabilidad.

Por otro lado, no todos los desenlaces que se estudian son los que finalmente se publican, lo que genera una especie de sesgo de publicación. Por último, aunque se publiquen, los resultados pueden presentarse de forma manipulada o poco transparente, lo que dificulta su replicación, y complica la valoración de su validez y aplicabilidad.¹⁰

3. Comités de ética de investigación

La práctica médica requiere de un conocimiento profundo y actualizado acompañado de aspectos éticos como el consentimiento informado, la confidencialidad, la objeción de conciencia, ayudar al bien y el respeto a la vida humana que debe servir de finalidad a la actuación ética. Con la misma finalidad se establecieron los comités de ética en investigación (CEI) definidos como “Un grupo multidisciplinario e independiente de profesionales de la salud, así como de otros campos del conocimiento, y miembros de la comunidad, que tiene como objetivo contribuir a salvaguardar la dignidad, los derechos y el bienestar de los participantes actuales y potenciales de la investigación, realizando una evaluación metodológica, ético-legal con corrección científica de los proyectos de investigación que se someten a su consideración”.

El CEI es una herramienta fundamental para asegurar el control, la correcta realización de una investigación clínica y la protección de los sujetos participantes en dicha investigación. La evolución de la investigación clínica, con la aparición de nuevas estrategias terapéuticas (terapia génica, terapia celular, farmacogenética), plantea constantes y crecientes desafíos para los CEI. En definitiva, los CEI desempeñan un papel de máxima relevancia y responsabilidad en beneficio de los pacientes, de los investigadores y la sociedad.

4. Investigación clínica en sepsis

Los avances actuales en la fisiopatología de la sepsis están relacionados con el sistema inmune y biología molecular y la investigación actual ha de comprender mejor los mecanismos celulares y moleculares de esta enfermedad, y extrapolar estos hallazgos en aplicaciones clínicas que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

Estudios sobre el reconocimiento inicial de los microorganismos a través de receptores, la identificación de la familia de los *toll-like receptors* y la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias, pueden ser útiles en un futuro cercano para prevenir la disfunción inmune en la sepsis.

Aún falta investigación clínica para caracterizar los biomarcadores que permitan identificar claramente cuáles individuos se encuentran en fase proinflamatoria y cuáles presenten características de inmunosupresión inducida por sepsis.

Cuando esto suceda, se podrá introducir la inmunomodulación como una herramienta terapéutica efectiva que permita disminuir tanto la mortalidad como la comorbilidad en los pacientes con sepsis.

No menos importante son los estudios para establecer la validación de protocolos de actuación y escalas de gravedad.

La investigación clínica incluye necesariamente la realización de ensayos clínicos aleatorizados, investigación de síntesis (revisiones sistemáticas, meta-análisis, análisis de decisiones) y elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. El conocimiento de la fisiopatología es crucial para un correcto diseño de los ensayos aleatorizados, así como para valorar la plausibilidad biológica de los hallazgos de la investigación clínica.

Estamos a la espera de que la medicina de precisión sea aplicada a la medicina intensiva con elevada probabilidad de que pueda llevarse a cabo. La dificultad generada por la variabilidad clínica de los pacientes sépticos dificulta la obtención de biomarcadores en sepsis, tanto diagnósticos como predictivos de respuesta al tratamiento. A pesar de las múltiples publicaciones sobre polimorfismos genéticos, en la sepsis no se ha encontrado un test diagnóstico suficientemente válido y disponible a pie de cama que pueda ser equivalente entre un genotipo específico y su terapia correspondiente.

5. Big data y sepsis

No se trata sólo de una cuestión de acceso a la información, privacidad, o expresión legal del consentimiento. Se trata de exigir condiciones de igualdad de oportunidades que permitan el desarrollo de las capacidades reales para elegir, y esto implica justicia y responsabilidad social. El derecho de consentir, rechazar, elegir no debe ser sólo de unos pocos, sino de todos. Por ello, el desarrollo de nuevas formas de almacenamiento de datos y registros debe no sólo considerar la confidencialidad y seguridad de los datos. Ante todo, debe considerar el acceso igualitario a la tecnología, al conocimiento y a la información. Todo ello conlleva la capacitación tanto del paciente como de los profesionales de la salud.

6. Perspectivas de futuro

Finalmente, el futuro podría estar en las células madre y la genoterapia asociadas. Es muy probable que el genotipo del individuo contribuya a la susceptibilidad en la respuesta clínica a un proceso séptico. Variaciones nucleotídicas específicas también han sido detectadas por las proteínas que participan en la respuesta inflamatoria durante la infección en los genes que codifican. Tales variaciones se relacionan con susceptibilidad al desarrollo de la sepsis y progresión de la enfermedad.

Es probable que la tecnología de transferencia y tratamiento génico adquieran cada vez más importancia como una modalidad terapéutica a lo largo del siglo XXI. Un interrogante crucial que deberá resolverse es la seguridad de la transferencia génica a largo plazo.

Corresponde a la bioética discernir la ambivalencia de estos nuevos poderes y saberes, y determinar por diversas vías (desde comités hasta declaraciones de la UNESCO) cuáles son los aspectos inadmisibles contra la condición humana en su dignidad y su existencia misma.

La llamada de atención ha de dirigirse a las nuevas formas de investigación en biología molecular y genética que pueden determinar daños irreparables para las generaciones futuras. Es probablemente aquí donde se deberá prestar más atención para elaborar principios capaces de predecir de forma anticipada consecuencias no deseables.

Lo que evidentemente emerge es la pregunta sobre si no es la ciencia la que está determinando los nuevos roles y modelos sociales que caracterizan este fin de siglo y cuáles son las estrategias que la sociedad tiene para dar cuenta de ellos.

Como sea, quienes se comprometan en la tarea de evaluación ética, no deberían limitarse a una mera acción “técnica”, sino tener la capacidad de dimensionar la problemática ética en su justa medida. Solo en la asunción de esta responsabilidad se puede incidir de algún modo sobre la realidad.

7. Conclusiones

No cabe duda de que la investigación clínica terapéutica es fundamental para poder mejorar la salud de las personas mediante la generación de información útil sobre sus posibles beneficios y efectos adversos. Sin embargo, los estudios empíricos sugieren que la mayoría de los efectos terapéuticos que se han encontrado en la investigación médica son falsos positivos o se han exagerado sustancialmente, de forma que un excesivo número de avances científicos prometedores no acaban cumpliendo ni mucho menos las expectativas.

Es también necesario incorporar las mejoras conceptuales, metodológicas y logísticas para que la información derivada de la investigación clínica terapéutica sea más adecuada.

Necesitamos más recursos públicos para impulsar la investigación clínica independiente y de calidad, pero al mismo tiempo hay que reducir al máximo aquella que tan solo aporta confusión y retraso en la aplicación de las decisiones clínicas bien fundamentadas.

Bibliografía

1. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Seymour, C.W.; Liu V.X.; Iwashyna, T.J.; Brunkhorst, F.M. JAMA The Journal of American Medical Association 2016 Vol; 305: 762-74.
2. The Third international Consensus Definitions of Sepsis and Septic. JAMA Internal Medicine, Vol 315: 801-810.
3. A review of bioethics in the Intensive Care Unit: The autonomy and role of relatives and legal representatives. A. Hernández-Tejedor. Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
4. A History of Ethics and Law in the Intensive Care Unit. Critical care Clinics. 2009, Vol 25; 221-37.

5. Declaración sobre ética e integridad en la docencia universitaria. M.Casado, M. Martínez, M. do Céu Patrão Neves (coords.). Observatori de Bioètica i Dret. Universitat de Barcelona.
6. Declaración sobre integridad científica en investigación e innovación responsable. María Casado, María do Céu Patrão Neves, Itziar de Lecuona, Ana Sofia Carvalho, Joana Araújo. Observatori de Bioètica i Dret. Universidad de Barcelona.
7. Bioética y Medicina Intensiva. Observatori de Bioètica i Dret. Capítulo 12. Investigación clínica en Medicina Intensiva. Milagros Alonso, Jordi Mancebo.
8. Código ético de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Ll Cabré Pericas, R. Abizanda Campos, F. Baigorri González, L. Blanch Torra, JM. Campos Romero, S. Iribarren Diarasarri, J. Mancebo Cortés, MC. Martín Delgado, K. Martínez Urionabarrenetxea, JL. Monzón Martín, M. Nolla Salas, A. Rodríguez Zarallo, JM. Sánchez Segura, I. Saralegui Reta, JF. Solsona Durán.2006, Vol30: 43-91.
9. Ética en la investigación del paciente crítico. Elsevier, Vol:42, 247-245.
10. Investigación en el paciente crítico. Dificultades y perspectivas. Elsevier. Vol 42, 184-195.

Fecha de recepción: 26 de agosto de 2019

Fecha de aceptación: 1 de octubre de 2019