



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

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

ARTÍCULO

Conocimientos de estadística que debería tener alguien interesado en bioética, miembro de un comité de investigación científica

Knowledge of statistics that should have someone interested in bioethics, member of a committee of scientific research

SALVADOR QUINTANA *

OBSERVATORI DE BIOÈTICA I DRET DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

La Revista de Bioética y Derecho se creó en 2004 a iniciativa del Observatorio de Bioética y Derecho (OBD), con el soporte del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona: www.bioeticayderecho.ub.edu/master. En 2016 la revista Perspectivas Bioéticas del Programa de Bioética de la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO) se ha incorporado a la Revista de Bioética y Derecho.

Esta es una revista electrónica de acceso abierto, lo que significa que todo el contenido es de libre acceso sin coste alguno para el usuario o su institución. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir o enlazar los textos completos de los artículos en esta revista sin pedir permiso previo del editor o del autor, siempre que no medie lucro en dichas operaciones y siempre que se citen las fuentes. Esto está de acuerdo con la definición BOAI de acceso abierto.

* Salvador Quintana. Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y del Comité de Ética Asistencial (CEA), Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universitat de Barcelona, España. Correo electrónico: 11145sqr@comb.cat

Resumen

En un Comité Ético de Investigación (CEI) ha de haber una serie de miembros que cubran todos los aspectos relacionados con sus funciones. Aunque no está mencionado de manera específica en la legislación, parece imprescindible que de cara a la mejor defensa de los intereses de los sujetos de investigación, al menos uno, sea experto en temas de bioestadística y de metodología de la investigación. En este trabajo se exponen reflexiones sobre diversas situaciones que son susceptibles de requerir un análisis que permita conocer adecuadamente algunos detalles del proyecto que ha de evaluar el comité, a fin de evitar carencias de tipo metodológico, que podrían tener repercusiones de tipo ético.

Palabras clave: Bioética; bioestadística; metodología de la investigación; comité ético de investigación.

Abstract

A research ethics committee must have a number of members covering all aspects related to its functions. Although not specifically mentioned in the legislation, it seems essential that at least one is an expert in biostatistics and research methodology, in order to better defend the interests of research subjects. This paper presents reflections on various situations that are likely to require an analysis that would allow a better understanding of some of the details of the project that has to evaluate the committee, in order to avoid shortages of methodological type, which could have repercussions of ethical type.

Keywords: Bioethics; biostatistics; research methodology; research ethics committee.

Bioética y bioestadística

En este artículo comentaremos diversos aspectos que tienen que ver con la metodología de la investigación, con la lectura crítica de artículos científicos y con el análisis de los sesgos más frecuentes, desde la perspectiva de un miembro de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). El prefijo 'bio' se usa mucho; la ética y la estadística también han evolucionado a bioética y bioestadística. Bioética es un término acuñado por Potter (oncólogo norteamericano, aunque en el año 1927 ya había utilizado el término Fritz Jahr (teólogo alemán) en la década de los 70 del siglo pasado para adaptar la ética a los avances de la medicina y enfocar mejor las nuevas situaciones que se creaban con los adelantos técnicos. Recordar el antecedente que el primer comité de 'bioética' previo a la utilización del término se creó para ayudar en la toma de decisiones respecto a quién debía ser dializado y quién no en una época en que este recurso era muy limitado. La bioestadística debe ser la parte de la estadística que trabaja con datos biológicos. Personalmente entiendo mejor el 'bio' delante de ética que delante de estadística.

La estadística como ayuda en la toma de decisiones

La estadística en toda su complejidad tiene muchas utilidades, desde el simple análisis descriptivo al más complicado análisis inferencial en su faceta bi o multivariable. Se le pide que prediga probabilidades de diversos eventos en función de distintas modelizaciones. Indudablemente la estadística es una herramienta que bien utilizada nos ayuda a comprender más y mejor la realidad y, en concreto, nos permite conocer el riesgo de equivocarnos cuando asumimos determinadas decisiones, y esto en ciencia médica es muy importante. En todo caso, es evidente que se requiere un uso responsable y que la interpretación de resultados complejos necesitará del trabajo conjunto de los investigadores y de los estadísticos, para poder tomar las decisiones más prudentes y comunicarlas de manera honesta y adecuada.

El fraude en Medicina

El fraude no es ético y tenemos ejemplos recientes de su utilización en investigaciones biomédicas. La revista 'Science' retiró dos artículos del científico surcoreano Woo Suk Hwang en que se demostró que se habían falsificado los datos, en lo que fue uno de los más sonados escándalos de los últimos

tiempos¹. No es el único. Más recientemente se ha denunciado que 88 artículos del anestesista alemán Joaquim Boldt también son fraudulentos². En el primer caso fue un miembro del propio equipo el que denunció los hechos. En el segundo fue la sospecha de un editor ante la ingente producción científica del autor. Cuando fue requerido para presentar la conformidad del Comité Ético de su centro no lo hizo. Posteriormente no pudo demostrar su inocencia al no poder mostrar los datos con los que había trabajado. Esto implica que sus artículos han sido retractados. En ambos casos se habían generado expectativas por parte de los profesionales o incluso de la población. Además se habían cambiado algunas pautas siguiendo las conclusiones de algunos artículos fraudulentos. Esto, como es fácil de ver, conlleva riesgos de mala praxis, evidencia conflictos de intereses no declarados y tiene repercusiones éticas y penales.

Motivos para falsificar datos hay muchos pero suelen confluír en la vanidad de los humanos y aspectos económicos. El mundo científico puede ser muy competitivo, mover grandes cantidades de dinero y exigir de los investigadores cantidad y calidad. Ello condiciona a veces reacciones perversas en que, para asumir los compromisos adquiridos, se debe 'publicar' al precio que sea. No se consigue ser catedrático o acceso a determinados fondos sin que uno lo pueda justificar con su 'producción científica' y ello condiciona a veces que se caiga en la mala práctica de manipular los datos a analizar hasta conseguir el resultado apetecible o lo que suele ser lo mismo 'publicable'.

Las revistas científicas intentan defenderse de este problema exigiendo algunos requisitos a los autores: contribución de cada autor al artículo, conformidad del Comité Ético, constancia de consentimiento informado de los sujetos de investigación y un largo etcétera, sin que ello sea suficiente en determinados casos.

Fraude hay en toda actividad humana desde la ciencia al arte. Creo que el hecho de que un estadístico firme un artículo científico minimiza la probabilidad de que haya fraude o en todo caso no aumenta la probabilidad de que se éste produzca. La estadística es una disciplina que nos aproxima a la realidad desde diversas perspectivas, un mismo problema científico se puede tratar con distintas técnicas estadísticas y no todas llevan a la misma conclusión. No siempre es fácil distinguir entre un uso 'honesto' del tratamiento estadístico de unos datos y el hecho de estrujarlos hasta conseguir alguno de nuestros objetivos. Por ello es importante tener en cuenta algunos aspectos que paso a desarrollar. Conviene que todos los proyectos de investigación se presenten al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia, estos proyectos han de presentar un plan de desarrollo que comprende el análisis estadístico. En este comité es importante que al menos un miembro sea experto

¹ Editorial de retracción de la revista Science de los artículos comentados. Se encuentra en: <http://www.sciencemag.org/content/311/5759/335.2.full.pdf>. Consultado el 12 de noviembre de 2011.

² Un estrepitoso caso de fraude científico. E. Fernández Mondejar y Hugo Ceraso. Med Intensiva. 2011;35:323-7.

en temas de estadística y metodología de la investigación. Las funciones de un comité de este tipo están bien tipificadas en las distintas normas, sin embargo el objetivo más importante, a mi entender, es defender los derechos del sujeto de investigación. Por ello debemos tener especial interés en que éstos son adecuadamente informados de lo que comporta participar en el ensayo. Asimismo es importante todo el desarrollo metodológico porque no se concibe que un experimento mal planteado obtenga resultados útiles. Pongamos un ejemplo, el cálculo del tamaño de la muestra previo al inicio del experimento nos invita a reflexionar sobre lo que estamos comentando. Su ausencia debe hacernos sospechar una grave carencia a no ser que esté debidamente justificada. Un cálculo defectuoso por insuficiente puede favorecer, a la corta, los intereses del promotor, en el sentido de ahorrar dinero al reclutar menos sujetos, pero acabará perjudicado por no poder conseguir los resultados previstos. Un cálculo desmesurado en exceso es poco ético, implica despilfarro de recursos, cuando se puede llegar a conclusiones relevantes con menos individuos, además invita a sospechar que el objetivo de investigar es espurio y en realidad se pretende 'educar' a unos profesionales en el uso de determinada sustancia ante determinada situación clínica. Es por todo lo expuesto hasta el momento que considero importante la presencia de un estadístico en un Comité Ético de Investigación Médica. La normativa vigente exige que en la composición de estos comités conste un farmacólogo clínico, un lego y personal asistencial y convengo, lógicamente con ello, de todas maneras creo muy necesario que alguien experto en metodología de la investigación y concretamente en técnicas estadísticas asista regularmente a las sesiones donde se discuten los protocolos. Además me permito sugerir que a estas sesiones asista también el investigador principal para defender sus proyectos. Esta práctica no es habitual, sin embargo en nuestra experiencia³ esto tiene ventajas del tipo de poder discutir cada protocolo de manera más próxima y aclarar una serie de problemas, lo que repercute en la agilización de trámites. Cuando los investigadores son preguntados al respecto contestan unánimemente a favor del sistema de estar presentes para poder defender el proyecto personalmente. También los miembros del comité viven esta circunstancia con normalidad sin que este hecho distorsione la posterior deliberación, está sí, sin la presencia del investigador. El precio que se paga es alargar discretamente la sesión.

³ Valoración de la Percepción del Investigador Principal de la Presentación de Proyectos en el Comité Ético de Investigación Clínica. Vilardell Navarro N, Redondo Capafons S, Giménez Gómez N, Soriano Gutiérrez L, Pla Poblador R y Quintana Riera S. 56 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria + Encuentro Iberoamericano de Farmacéuticos de Hospital. Madrid 2011.

Intervalos de Confianza

Hubo una campaña de promoción del uso de los intervalos de confianza (IC) en sustitución de la 'p' o además de la 'p'. Esta campaña se llevó a cabo principalmente desde la revista médica *British Medical Journal*⁴. Hay que reconocer que con un éxito importante, así se ha conseguido que la utilización de los IC se haya incorporado a prácticamente todos los artículos en que era apropiado. Hemos de desconfiar de la bondad de un artículo científico que no expresa los resultados en forma de IC. La 'p' expresa la probabilidad de equivocarnos cuando asumimos que sí cuando deberíamos asumir que no. En palabras más técnicas, si la hipótesis nula dice que no hay diferencias entre dos situaciones y la hipótesis alternativa lo contrario, la 'p' nos cuantifica el riesgo de equivocarnos cuando rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la alternativa.

Actualmente se ha de tender a primar el uso del IC al de la 'p', aunque lo más habitual es aportar ambos datos. Sin intentar entrar en la formulación, por otra parte sencilla, sí diremos en qué consiste un IC. En tiempo de elecciones estamos habituados a que nos presenten los resultados de los sondeos previos al resultado definitivo en forma de horquilla. Esta horquilla es un IC. Cuando se tiene el resultado del recuento de toda la población hay un número fijo. La horquilla la tenemos mientras estamos trabajando con muestras. Podríamos decir que es el precio que se paga por no trabajar siempre con poblaciones. Es muy habitual y absolutamente adecuado trabajar con muestras en la investigación clínica. No podemos pretender tener a nuestra disposición todas las pulmonías o todos los partos distócicos. Cuando conseguimos un resultado con muestras, lo más habitual como hemos dicho, lo expresamos con un parámetro, media o porcentaje y tal como vamos indicando lo acompañamos del pertinente IC. En definitiva el IC nos da una estimación de un parámetro y esto es preferible a contrastar una hipótesis, que es lo que ofrece la 'p'.

A título de ejemplo expondremos un caso inventado, se decide poner en marcha una campaña para disminuir el tabaquismo entre los universitarios, esta campaña cuenta con una aportación económica que sólo se entregará si el número de universitarios fumadores supera el 25%. Para saber si hemos de gastar el dinero en esta campaña podemos encuestar a 'todos' los estudiantes, tarea que ya tiene un gasto quizás superior a la propia campaña, o bien a una muestra de los estudiantes. Si somos inteligentes optaremos por la segunda. Hecha la encuesta a los estudiantes de la muestra deberemos expresar los resultados en forma de porcentaje con su IC. Supongamos que el porcentaje de fumadores hallado es del 27%. Esto nos lleva a pensar que la campaña está indicada y recibirá

⁴ Gardner MJ, Altman DG (1986) Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *British Medical Journal*, 292, 746-750.

financiación. Cuando calculamos el IC, éste va del 22 al 32%. Todo indica ahora que la financiación peligra. Efectivamente, a pesar de que el porcentaje de la muestra ha sido superior al 25%, la interpretación de los datos nos dice que tenemos una cierta confianza en que el valor 'real' en caso de haber encuestado a todos los universitarios se encuentra entre el 22 y el 32%. O sea no se descarta que este porcentaje esté por debajo del punto de corte, en este caso del 25%. Hemos mencionado 'confianza', en este contexto es un valor a especificar antes de los cálculos. Hay un consenso no escrito que nos invita a usar el 95% (confianza del 95% complementario del riesgo del 5%). En definitiva hay el 95% de probabilidad que el porcentaje real se encuentre entre los límites del IC.

Un ejemplo algo más complejo nos puede ayudar a entender la situación entre dos muestras. Supongamos que nuestra hipótesis es que la pastilla roja 'cura' al 80% de los usuarios, mientras que la azul solo al 60%. Llevamos a cabo el experimento con enfermos que acceden a participar. La pastilla roja ha actuado correctamente en el 75% de los casos y la azul en el 65%. La diferencia de estos porcentajes es del 10%. Cuando calculamos el intervalo, éste va de -1 a +21%. Dado que dos valores iguales tienen '0' de diferencia, el hecho de que el intervalo comprenda el '0' comporta que concluyamos la ausencia de significación estadística.

Lo que he pretendido aportar en este epígrafe es la conveniencia de utilizar los IC, saberlos interpretar y consecuentemente exigirlos en los textos que nos presenten donde su ausencia se considere una carencia a corregir.

Efecto Hawthorne

Descrito a partir de la experiencia de una fábrica en que trascendió que iban a estudiar la productividad a expensas de aumentar la iluminación del ambiente de trabajo. Al saberse estudiados los trabajadores aumentaron la productividad tanto en las zonas en que se aumentó la luminosidad como en las que se dejaron igual o en las que se disminuyó, este trabajo ha recibido críticas por su metodología pero el término ha hecho fortuna y es utilizable.

En una Unidad de Cuidados Intensivos se llevó a cabo un estudio para ver la utilidad de la heparina sódica en el mantenimiento de la permeabilidad de los catéteres arteriales. Se diseñó un ensayo clínico doble ciego y se llevó a cabo el estudio. La conclusión fue que la heparina sódica no aportaba nada al mantenimiento de los catéteres. En coherencia con estos resultados se cambió el protocolo y dejó de usarse heparina sódica para este fin. Actualmente hay quien considera que se obstruyen más catéteres arteriales que mientras se realizaba el estudio y propone usar nuevamente heparina sódica para evitar la obstrucción de catéteres. Particularmente pienso que estamos ante un

caso de efecto Hawthorne, mientras se realiza el estudio se llevan a cabo una serie de controles que en la rutina diaria no se realizan; aun siendo un estudio doble ciego, nadie sabía si había heparina o no, se miraba permeabilidad cada 8 horas, se tomaba nota de cada incidencia. Actualmente que la rutina de uso es más laxa y no es obligado tomar nota de la permeabilidad en cada turno, los catéteres se obstruyen. Se pueden sacar varias y diversas conclusiones: en condiciones óptimas la heparina no aporta nada a la permeabilidad de los catéteres, entendiéndose por condiciones óptimas aquellas en que se hace un seguimiento exhaustivo de cada catéter. En condiciones normales no sabemos si la heparina puede aportar algún beneficio al mantenimiento de los catéteres. Es muy difícil hacer un ensayo clínico sin que el personal a cargo de los catéteres no se entere del desarrollo del ensayo, con lo cual el efecto Hawthorne es casi imposible de obviar. Otro ejemplo muy estudiado de este efecto se da cuando se observa el lavado de manos en las unidades donde se ha de llevar a cabo. Se sabe que después de una sesión formativa sobre lavado de manos los efectos se aprecian durante las primeras semanas y paulatinamente se van atenuando hasta llegar a los niveles basales. Con estrategias de observación (efecto Hawthorne) se incrementa la práctica del lavado de manos otra vez. Es por ello que hay quien piensa que se debe observar siempre. Aspectos éticos relacionados con este efecto: El personal ha de tener una profesionalidad tal que disminuya cualquier diferencia entre trabajar bajo algún tipo de supervisión extra (un ensayo clínico por ejemplo) y en condiciones de rutina. O sea deberíamos evitar aumentar la productividad cuando nos aumentan o disminuyen la luminosidad por el hecho de sabernos vigilados. Detrás de estos comentarios hay un sinfín de matices laborales, psicológicos y sociales que superan la pretensión de este escrito. Pero sí se ha de tener en cuenta la posibilidad de que haya efecto Hawthorne en diversas circunstancias cuando los resultados de una investigación correcta no se manifiestan en el mismo sentido que en el uso habitual de la práctica clínica...

Relevancia clínica versus significación estadística

Este es un tema muy importante y que a veces no interpretamos bien. La estadística o la bioestadística es una herramienta (más que una ciencia) que nos debe ayudar a interpretar la realidad, a tomar decisiones cuantificando la probabilidad de equivocarnos. Con ello pretendo comentar la diferencia entre un resultado que pueda tener una relevancia clínica y el que meramente se queda en significación estadística. Ha habido, es cierto, un abuso de mala utilización de 'p' significativas en relación a hallazgos irrelevantes. Posiblemente con el ánimo de contaminar con una herramienta 'prestigiosa' como la estadística la toma de decisiones clínicas. Por ello es importante detallar el plan de desarrollo del ensayo antes de empezar, exponiendo adecuadamente los análisis que se llevarán a

cabo. La posible existencia de subgrupos a analizar, fijar el valor de la 'p' o cómo se van a tratar los valores faltantes, los '*missing values*', en inglés.

Una 'p' significativa no es sinónimo de un resultado necesariamente importante.

Un ejemplo de lo que estamos comentando es el resultado de una serie de investigaciones sobre antiarrítmicos, se trataba de demostrar que con estos tratamientos disminuía el número de extrasístoles (latidos anómalos del corazón). Esto se conseguía con diversas sustancias (fármacos antiarrítmicos). Cuando se analizó la mortalidad se vio que estos fármacos disminuían efectivamente las arritmias, pero aumentaban de manera significativa la mortalidad. El objetivo se supone que era disminuir la arritmia para aumentar calidad y cantidad de vida. Se había demostrado una utilidad menor (disminuir la arritmia) a expensas de un objetivo más importante que se incumplía, se aumentaba la mortalidad.

Otros ejemplos los aportan fármacos antihipertensivos, con los que se conseguían disminuciones 'significativas' de la presión arterial, pero absolutamente irrelevantes desde el punto de vista clínico.

Tratamiento de los valores faltantes '*missing values*'

Cuando planeamos una investigación hemos de prever que existe la posibilidad que no podamos recoger toda la información de todos los participantes. Hay sujetos que no acuden a la cita, a veces falla el aparato con el que tenemos que tomar una medición. La presencia de valores faltantes, los '*missing*' es muy habitual. Es importante decidir qué tratamiento recibirán en el momento del diseño. Es más honesto comentarlo en este momento que no durante la fase del análisis de los datos.

Hay múltiples posibilidades matemáticas de sustitución. Dejarlos en blanco es una posibilidad honesta, pero a veces se pierde más información con este sistema. Hay muchos análisis que eliminan todo el caso cuando hay un '*missing*', por ello es importante decidir y declarar de antemano que política de sustitución se llevará a cabo. La media o mediana entre valores adyacentes es una solución común y plausible. A veces se opta por la sustitución por el peor valor hallado, para ir en contra de la hipótesis del protocolo y hacer los hallazgos más creíbles. En todo caso la mejor solución es minimizar su presencia. Esto aumenta la calidad de la investigación. Es importante, y no se suele hacer, declarar la importancia de este hecho con una correcta cuantificación. No es lo mismo tener un 5% de valores faltantes que alcanzar el 20 o 30%. Un número elevado de valores '*missing*' acaba invalidando la investigación y obliga a plantear un diseño menos exigente o esperar contar con más medios.

Protección de poblaciones vulnerables

Este tema es controvertido por naturaleza. Es común que en el desarrollo de un ensayo clínico se reclute correctamente a los sujetos de investigación mediante los criterios de inclusión y de exclusión. Solo debe entrar en un ensayo aquel que cumpla con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Uno de los más comunes es el criterio de edad. Éste consiste básicamente en exigir una edad comprendida entre los 18 y 70 años. Deberíamos estar de acuerdo en no exponer a los jóvenes ni a los mayores al riesgo, mucho o poco, que comporta participar en un ensayo clínico. En el caso de los jóvenes reciben una 'protección legal extra' con la participación de los padres o tutores y del Ministerio Fiscal. El caso de los mayores tiene que ver con su mayor fragilidad y consecuentemente con una presentación superior de efectos adversos. A partir de aquí convengamos también en que no se podrá conocer cómo actúa determinada sustancia en las personas que excluimos. Hay pues una doble corriente en este tema en concreto: una es la que hemos expuesto, proteger a los vulnerables, la otra, absolutamente opuesta, propugna que si excluimos a jóvenes y mayores conseguiremos ignorar la respuesta ante la sustancia en cuestión de ambos colectivos. A partir de ahí la geriatría se maneja suponiendo que los mayores se comportan como los adultos y de la misma manera, la pediatría trata a los niños como a adultos pequeños, lo cual no está exento de riesgo. Así observamos cómo se excluye parte de la población que debería ser estudiada. Todo este planteamiento es igualmente válido para mujeres embarazadas o que están en período de lactancia.

No olvidemos que detrás de esta protección al vulnerable suele haber, además, un seguro que aumenta de manera importante cuando se trata de asegurar a un niño o a una embarazada. Seamos en todo caso conscientes de que excluir a estos colectivos impide inferir sobre ellos.

¿Una cola o dos colas?

Para entender este apartado debemos tener en cuenta el planteamiento de la hipótesis. El enfoque de dos colas (*two tailed*, o, *two sided*, en inglés) es el que plantea la posibilidad de que la sustancia que se prueba irá mejor que la sustancia control, pero deja la puerta abierta a que pueda ir peor. Es el planteamiento más habitual y posiblemente el más honesto. También es el que necesita un número de individuos más elevado y esto lo hace más caro en dinero y/o en tiempo. Por este motivo hay algunos promotores que intentan hacer un planteamiento de una sola cola. Aducen que solo interesa el nuevo fármaco si es claramente superior al control. La posibilidad que funcione peor la imputan a que vaya igual. Este planteamiento es aceptable en investigación solo si está debidamente justificado.

'p'=0,05

Reconozco que declarar significación estadística a partir de este valor ha quedado como un consenso ampliamente aceptado. Parece que se debe a que en las primeras tablas estadísticas que publicó RA Fisher había una línea que separaba los valores debajo del valor de 'p' fijado en 0,05.

Se ha dicho que la 'p' es la probabilidad de equivocarnos cuando rechazamos la hipótesis nula a favor de la hipótesis alternativa. A favor de la utilización de intervalos de confianza, sabemos que la 'p' sigue teniendo un papel importante y complementario de los IC. Esta 'p' se puede leer como riesgo de equivocarnos. En realidad otro nombre que tiene es el riesgo tipo I. El valor complementario de este riesgo es la confianza. Es lo mismo trabajar con un riesgo del 5% que con una confianza del 95%. Aceptamos que el valor 5%, 0,05 en proporción, ha quedado como estándar para la gran mayoría de trabajos que realizamos. La cuestión sería ¿cuándo debemos utilizar otro valor? No hay una única respuesta. Sensible como es el promotor de un ensayo al tamaño de la muestra, es posible que le cueste optar por un riesgo del 1%, ya que esto incrementa de manera sustancial el número de individuos de la muestra. Suele sugerirse o exigirse una mayor confianza cuando analizamos un nuevo fármaco en poblaciones vulnerables, queremos estar más seguros de sus ventajas. También cuando comparamos una sustancia nueva con una estándar que funciona bien, una vez más, queremos estar muy seguros para aconsejar el cambio de la sustancia estándar por la nueva.

Podría considerarse que la ciencia trabaja con alta incertidumbre desde el momento que acepta las condiciones probabilísticas que se están comentando. Son las limitaciones que hay que tener presentes. A mi entender en estas limitaciones está así mismo su grandeza y enorme potencia, un enfoque no científico de la realidad suele llevarnos a mayor incertidumbre o al dogma.

Sesgo de publicación positiva

Un observador podría entender que tiene el mismo interés un resultado positivo que uno negativo. Se entiende por resultado positivo el que haya diferencias entre lo nuevo y lo estándar. Sin embargo un investigador, que ha invertido tiempo y recursos en un estudio y no consigue los hallazgos que su hipótesis anticipaba considera el ensayo un verdadero fracaso. Hay una tendencia a no publicar trabajos que no den resultados positivos. Este sesgo hace que toda la literatura científica tienda a comunicar con preferencia resultados positivos. Hay un interés por parte de promotores e investigadores, secundados por editores, en esconder aquella información que no ha dado los resultados esperados. Esto hace que la realidad se aleje de lo publicado. Cuando alguien busca

información sobre determinado tema tiene un gran riesgo de encontrar solo trabajos 'positivos' cuando es posible que no todos tengan el mismo signo.

La Declaración de Helsinki (DH) fue redactada en 1964 por la Asociación Médica Mundial, entidad independiente de los gobiernos que se ha destacado en la protección de los derechos humanos, dentro y fuera de la investigación. Son importantes sus documentos de condena de la tortura, concretamente de la participación de médicos en torturas. En el artículo 36 de la última versión de la DH de Fortaleza, de 2013, se enfatiza de manera explícita sobre el interés de publicar y dar a conocer tanto los resultados positivos como negativos de nuestras investigaciones:

“Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.”

Parece que últimamente la tendencia a no publicar resultados negativos va remitiendo. No es inusual encontrar dos trabajos más o menos similares que tratan el mismo tema, uno con resultados positivos y otros con resultados negativos. La interpretación de esta situación debe ser cautelosa. Aconseja seguir estudiando el tema, homogeneizar poblaciones, ampliar muestras, identificar patologías, definir y clasificar adecuadamente. La realidad es compleja y la investigación es una aproximación.

Uso de placebo en ensayos clínicos

Es éste también un tema delicado, en cuanto que generó una grave polémica entre las agencias europea y americana (EMA y FDA) y buena parte de la industria farmacéutica por un lado y la Asociación Médica Mundial por la otra. Las discrepancias vienen dadas por el hecho de justificar el uso del placebo contra el fármaco en investigación cuando hay un fármaco estándar para tratar la patología que estamos estudiando.

En todo caso es aconsejable que los miembros del CEIC sean prudentes a la hora de evaluar un proyecto en que se esté previsto usar placebo y en todo caso tener presente las recomendaciones de la citada Declaración de Helsinki y exigir su cumplimiento.

Papel de la industria en la investigación y en sus “resultados”...

He dejado para el final el escabroso tema de la financiación de la investigación por parte de la industria, concretamente la farmacéutica, que financia un porcentaje muy elevado de los estudios. Este hecho comporta que los intereses para desarrollar una investigación no son necesariamente coincidentes con los de un organismo público. Tampoco deberían divergir en exceso. La primera primará el negocio y el segundo algún aspecto de salud pública o similar, no tan pendiente del objetivo económico.

Hasta aquí nada nos autoriza a pensar que la primera actúe sin escrúpulos y los segundos con absoluta ‘pureza’.

Los organismos privados se rigen por normas de buena práctica en investigación que deberían garantizar la corrección de sus investigaciones. Estas normas son públicas y verificables así como exigible su cumplimiento.

Todo lo que llevamos dicho se intenta clarificar con una buena política de declaración de conflictos que actualmente exigen todas las revistas científicas. Todo autor debe declarar sus fuentes de financiación así como el hecho de estar ligado por contrato o no a determinada industria a la hora de publicar su trabajo. También las sociedades científicas exigen una declaración de conflictos a sus miembros. La política de conceder becas o primar un tema sobre otro no es ‘neutra’ y se recomienda la máxima transparencia.

Ligado a este tema se puede comentar la tendencia de ‘inventar’ nuevas enfermedades para tratar a más ‘enfermos’. La industria tiene como objetivo vender y ganar dinero. Los poderes públicos deben defender los intereses de los ciudadanos también en este campo. Esto es más fácil de decir que de llevar a cabo. ¿De qué depende que la homosexualidad en un contexto cultural sea una enfermedad (cuando no un delito) y en otro sea perfectamente normal (o al menos legalmente aceptada)? La definición de enfermedad tiene una carga cultural importante, como casi todo, por otra parte, y ello hace que vayan cambiando muchas cosas. Los niveles de presión arterial o de colesterol han ido modificándose, pero no solamente (que también) para que la industria pueda vender más pastillas.

Quizás en estas y parecidas circunstancias las agencias del medicamento, los CEIC y toda la sociedad deberían debatir sobre ventajas y desventajas de poner un límite de normalidad u otro en

función de lo que implica en términos de salud y en términos socioeconómicos. Para ello es lógicamente imprescindible disponer de información científica de la máxima calidad.

Conclusiones

Hay mucha literatura que invita a sospechar un sesgo de financiación⁵. Desde un Comité Ético de Investigación Clínica se debe vigilar este y otros muchos aspectos. Se tendrá en cuenta todo el protocolo con especial énfasis en el desarrollo metodológico, su adecuación para conseguir los objetivos propuestos, sin olvidar un análisis responsable de la memoria económica, que lógicamente deberá estar bien justificada. Deberemos desconfiar de aquellos protocolos que pagan excesivamente a un investigador por un trabajo discreto o poco cualificado. Es igualmente importante hacer un mínimo seguimiento en el sentido de constatar que se pide el preceptivo consentimiento informado a los sujetos de investigación y que este es adecuadamente comprendido o explicado con honestidad a los que no pueden o no quieren leer todo el redactado, tantas veces excesivo o defensivo. Sin olvidar la política de publicación conforme al apartado comentado previamente bajo el epígrafe de sesgo de publicación. Aceptando que, en última instancia, la decisión que salga a la luz un estudio de investigación depende del editor más que de los autores, pero sin minimizar la responsabilidad que éstos tienen.

Raramente encontramos un CEIC con una dotación de recursos que permita hacer lo que debe hacer. Aún en época de crisis económica hemos de intentar que la dotación de estos comités permita alcanzar los estándares de calidad que se le deben exigir.

Fecha de recepción: 18 de febrero de 2016

Fecha de aceptación: 30 de marzo de 2016

⁵ Buñuel Alvarez JC, González de Dios J. Los ensayos clínicos financiados por la industria tienen mayor probabilidad de encontrar resultados favorables al fármaco objeto del estudio. *Evid Pediatr.*2010;6:77.