



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

El equívoco terapéutico en los ensayos clínicos: combatirlo y convivir con él



R. Dal-Ré^{a,*}, F. Morell^b, J.C. Tejedor^c y D. Gracia^d

^a Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC), Centro de Excelencia Internacional, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Servicio de Neonatología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^d Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 11 de febrero de 2014; aceptado el 24 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Equívoco terapéutico;
Ensayos clínicos;
Investigación clínica;
Definición;
Prevalencia;
Placebo;
Oncología;
Hoja de información
para el participante;
Consentimiento
informado

KEYWORDS

Therapeutic
misconception;
Clinical trials;
Clinical research;
Definition;

Resumen Un ensayo clínico busca obtener datos para el beneficio de futuros pacientes y no necesariamente para los que participan en él. Sin embargo, hay pacientes que creen que obtendrán un beneficio terapéutico directo por participar en un ensayo clínico: es el denominado «equívoco terapéutico». En este artículo se describe la naturaleza y la extensión del equívoco terapéutico, que también pueden presentar los investigadores. Su presencia es especialmente relevante en ensayos con grupo placebo y en los de fase 1 de oncología. Para intentar limitar su aparición hay que asegurar que las hojas de información para los participantes estén bien redactadas, y que los investigadores establezcan una conversación efectiva y transparente en el proceso de obtención del consentimiento informado, de forma que el paciente conozca todos los matices de su participación en la investigación y valore lo que esto significa.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Therapeutic misconception in clinical trials: fighting against it and living with it

Abstract A clinical trial seeks information for the benefit of future patients and not necessarily for those who participate in the study. However, there are patients who believe that they will receive a direct therapeutic benefit by participating in a clinical trial, the so-called «therapeutic misconception». In this article, we describe the nature and extent of therapeutic misconception, which researchers can also experience. Its presence is especially important in

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.dalre@fuam.uam.es (R. Dal-Ré).

Prevalence;
Placebo;
Oncology;
Participants
information sheet;
Informed consent

phase 1 oncology trials and those with placebo group. To limit its occurrence, investigators have to ensure that participant information sheet are well written and to establish an effective and transparent discussion during the process of obtaining informed consent so that patients understand all aspects of their participation in the research and appreciate what this participation entails.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Hace más de 30 años, Appelbaum et al.^{1,2} describieron un hecho al que denominaron «equivoco terapéutico» (ET; *therapeutic misconception*), consistente en que algunos pacientes que participaban en ensayos clínicos (EC) confundían los condicionantes de la investigación clínica con el tratamiento médico, atribuyendo a aquella una finalidad terapéutica de la que carece. Este fenómeno tiene su origen en que muchos participantes en EC no distinguen la asistencia médica de la investigación clínica; esto pone en duda la validez del consentimiento informado otorgado por el participante de un EC³ pues, se entiende, que su decisión se fundamentó en un error conceptual grave que pudo condicionar su capacidad para tomar una decisión autónoma juiciosa.

El médico en su actividad asistencial debe actuar en el mejor interés para su paciente⁴, mientras que cuando realiza una investigación clínica pretende contestar una pregunta científica para el posible beneficio de los futuros pacientes –y no (necesariamente) de los participantes en aquella–. Esta distinción, de la que se ocupó específicamente el Informe Belmont⁵, no siempre está clara⁶, ni siquiera entre algunos médicos que realizan EC^{7,8}. En la práctica, y no solo porque muchos investigadores clínicos son los médicos asistenciales de los participantes en EC, es muy difícil que la relación médico-paciente habitual se transforme –por ambas partes– en una clara y distinguible relación investigador clínico-participante. Si el objetivo de los que propugnan hacer todos los esfuerzos para limitar el ET³ es minimizar la posibilidad de que los pacientes tomen decisiones contrarias a sus valores, preferencias y creencias, hay que resaltar que sería necesario saber qué importancia tiene la presencia del ET en la decisión de los pacientes a la hora de participar en un EC. Se asume que su influencia es tal que reducir el ET reduciría el número de participantes en los EC, algo que no se ha demostrado todavía³.

Equívoco terapéutico: definición y frecuencia (tabla 1)

El ET existe cuando alguien entiende que el objetivo del EC es administrar tratamiento y no realizar una investigación⁷. Horng y Grady⁸ introdujeron dos nuevos conceptos: «estimación equivocada» y «optimismo terapéutico», aunque este último concepto no plantea problemas éticos. Años más tarde Henderson et al.⁹ proponen que, para evitar el ET, los participantes deben comprender los aspectos señalados en la [tabla 2](#): habrá pocas dudas de

que quienes lo logren, no estarán sujetos al ET cuando tomen la decisión de participar en un EC.

Siguiendo la nueva definición de Appelbaum y Lidz³, un estudio realizado en 225 participantes en 44 EC diferentes mostró que el 62% presentaban ET (el 31% de tipo 1 y el 52% de tipo 2)¹⁰. En 95 participantes en EC de fase 1 de oncología –donde no se debe esperar beneficio terapéutico personal, pues pretenden conocer los perfiles farmacocinético y tóxico y definir la dosis para EC posteriores–, el 68% presentaban ET tipo 1, mientras el 94% pensaba que tenía una probabilidad superior al 20% de obtener un beneficio terapéutico –cuando esta es improbable (al ser solo del 4,4%¹¹)– o un riesgo del 0%, es decir, un ET tipo 2¹² ([tabla 1](#)).

Quiénes y por qué presentan equivoco terapéutico

El ET lo pueden presentar tanto los participantes como los investigadores de los EC. El lugar en donde se llevan a cabo los EC y sus actores tienden a confundir a los pacientes. Así, los EC se suelen realizar en los mismos centros y dependencias donde se realiza la práctica asistencial y por el mismo tipo de personal; a veces, por los mismos médicos y enfermeras –lo que favorece el deseo de los pacientes de participar en los EC¹³–. Si a esto se añade que la hoja de información para el participante contiene en ocasiones expresiones que no distinguen la investigación experimental del tratamiento^{14,15}, es fácil que surja el ET en el paciente. Pero es que aunque se cuide en extremo la información de las hojas de información para el participante¹⁶, es esperable que algunos participantes presenten ET. Se ha observado que la presencia del ET puede ser parcial. Así, aunque un elevado porcentaje sepa que participa en un EC con asignación aleatoria de los tratamientos y que se obtendrán beneficios para los futuros pacientes, muchos no reconocerán que el tratamiento es experimental ni los riesgos inherentes a su participación¹⁷.

La obtención del consentimiento informado para participar en un EC se ve condicionada por varios factores ([tabla 3](#)). Uno primordial es la asimetría que se establece en la relación médico-paciente: este presenta vulnerabilidad, aquél aporta conocimiento¹⁸. La confianza que muchos pacientes tienen en sus médicos se traslada fácilmente a la relación entre participante e investigador. De hecho, muchos participantes firman el documento de consentimiento informado sin leer la hoja de información para el participante¹⁹. Estudios de neuroimagen funcional han permitido saber que las

Tabla 1 Equívoco terapéutico: definiciones a lo largo del siglo XXI

Año	Definición	Autores
2001	Es la creencia de que el propósito de un ensayo clínico es beneficiar al paciente individual más que obtener datos con el propósito de contribuir al conocimiento científico	National Bioethics Advisory Commission (EE. UU.) ⁷
2003	Al equívoco terapéutico (el participante mezcla la investigación con la asistencia médica) añaden los términos: - <i>estimación equivocada</i> cuando el participante infravalora el riesgo, sobrestima el beneficio o ambas, y - <i>optimismo terapéutico</i> , el participante tiene la esperanza de obtener el mejor resultado personal	Hornig y Grady ⁸
2007	Existe cuando las personas no entienden que el propósito que define la investigación clínica es producir conocimiento generalizable, sin que importe que los participantes puedan potencialmente beneficiarse de la intervención en estudio o de otros aspectos del ensayo clínico	Henderson et al. ⁹
2008	El paciente no reconoce que su asistencia médica individual puede verse comprometida por los procedimientos del ensayo clínico Distinguen dos tipos: <i>Tipo 1</i> : el paciente entiende que sus necesidades individuales determinarán la asignación del tratamiento o conducirán a modificaciones en el mismo <i>Tipo 2</i> : el paciente tiene una valoración no razonable de la naturaleza o probabilidad de beneficio médico por su participación en el estudio. Se debe a que está equivocado respecto de lo que es una investigación	Appelbaum y Lidz ³

personas a las que se invita a participar en un EC aprehenden emocionalmente al investigador como una persona gratificante, familiar y que ofrece seguridad y confianza, lo que de forma inconsciente les influye más que lo que el investigador pueda decirles acerca del EC²⁰. Sea por factores inconscientes, porque la hoja de información para el participante está redactada de forma confusa o por otras razones, cuando se pregunta a los pacientes cuál es la razón por la que aceptaron participar en un EC, la mayoría refiere el beneficio personal, minimizando los riesgos e incomodidades de su participación^{3,21-23}. Las motivaciones altruistas también son una razón de enorme importancia, apareciendo como la más importante en algunos estudios^{24,25}.

El ET tiene verdadera relevancia, entre otros, en los EC no comparativos (v. g., fase 1 en oncología) y en los que el

grupo control recibe placebo como único tratamiento (fases 2 a, de prueba de concepto, y 2 b, de búsqueda de dosis y fase 3). Datos de los planes de desarrollo de los nuevos medicamentos comercializados en los EE. UU. entre 2005 y 2012 señalan que en el 55% de los EC de fase 3 se utilizó placebo²⁶, aunque no informa en qué porcentaje el placebo se añadía a la terapia estándar, diseño que asegura que todos los participantes reciben tratamiento habitual para su enfermedad o trastorno; en estos casos el ET perdería, en cierta medida, su importancia, aunque permanecería la posibilidad de confusión en relación a que es el azar quien decide qué tratamiento adicional (placebo o fármaco experimental) recibe el participante. Por otra parte, se debe admitir que el ET tiene una importancia menor en EC de fase 4, que solo supusieron el 11% de los EC que se autorizaron en España

Tabla 2 Aspectos que el participante potencial en un ensayo clínico debe conocer y comprender para evitar el equívoco terapéutico⁹

- 1.- El propósito científico del ensayo clínico siempre está dirigido a los futuros pacientes
- 2.- Algunos procedimientos del ensayo solo se llevan a cabo para recabar conocimiento científico, es decir, no son necesarios para los requerimientos asistenciales del paciente
- 3.- La incertidumbre de beneficios y riesgos para los participantes en el ensayo clínico es superior que para los pacientes en la práctica clínica habitual
- 4.- Las intervenciones se realizan según lo establecido en un protocolo
- 5.- El médico que actúa como investigador está estudiando la seguridad y eficacia de las intervenciones.

Tabla 3 Factores que condicionan el proceso de obtención del consentimiento informado en un ensayo clínico¹⁸

- 1.- Asimetría de conocimiento entre quien propone y quien debe aceptar la participación
- 2.- Escasas competencias de salud del paciente para entender la complejidad del contenido del consentimiento
- 3.- Bajo nivel de legibilidad de la hoja de información para el participante
- 4.- Propuesta de participación directiva por parte del profesional que dificulta el rechazo por parte del paciente
- 5.- Vulnerabilidad por parte del paciente que dificulta un proceso de toma de decisión racional
- 6.- Existencia de sesgos cognitivos en el paciente
- 7.- Urgencia en la decisión sobre la participación

en 2012²⁷, donde todos los participantes recibirán los tratamientos en estudio según fueron autorizados. En estos casos, el participante puede presentar ET (v. g. no entiende que el azar decidirá qué tratamiento recibirá), pero será tratado con una medicación indicada para su patología.

En todo caso, el investigador debe ser consciente de que evitar el ET en la totalidad de los participantes del EC parece un objetivo difícil de lograr. Máxime si muchos investigadores también están inmersos en el ET, particularmente en especialidades tales como la oncología, en donde la asistencia médica se combina con una importante faceta investigadora²⁸. Así, alrededor del 25% de los oncólogos encuestados por Joffe y Weeks²⁹ mencionaron que la razón fundamental de la sociedad para realizar EC es beneficiar al participante y no el obtener conocimiento generalizable.

Observando el fenómeno desde otra perspectiva, se ha sugerido que los estudios que indican que una educación limitada, una disfunción social y la presencia de problemas emocionales se correlacionan con el ET, sugieren que este pueda ser un marcador, y no la causa, de un consentimiento no adecuadamente informado³⁰. Por último, habrá pacientes que, sin presentar ET, decidan participar en un EC buscando su propio beneficio, aún a sabiendas de que puedan sufrir daños, como en los juegos de azar, algo que puede ocurrir en cualquier tipo de situación en la que de tomar decisiones informadas se trata.

¿Se puede medir el equívoco terapéutico?

El ET denota un estado de confusión del paciente respecto a la realidad de lo que participar en un EC significa. Se puede presentar desde una confusión casi total a su ausencia prácticamente completa. Parece claro que el grado de confusión es relevante para estimar hasta dónde se ha desvirtuado el consentimiento informado otorgado por el participante. Recientemente ha habido dos intentos de desarrollar escalas para medir el ET. La primera escala cuenta con 20 ítems y, según sus propios autores, necesita ser objeto de futuras investigaciones³¹. Appelbaum et al.³² desarrollaron y validaron un cuestionario de 10 preguntas cuyo valor predictivo en comparación con la entrevista –considerada como el mejor estándar disponible–, es modesto³². Queda, por tanto, un tiempo para que los investigadores clínicos puedan disponer de un test útil para descubrir qué participantes presentan ET y en qué grado.

El equívoco terapéutico: cómo combatirlo

La presencia del ET no es óbice para que la mayoría de los participantes refieran su satisfacción por la información recibida y por el proceso de obtención del consentimiento informado^{19,33,34}. Es más, se ha observado que los procedimientos para mejorar la comprensión de los EC por los pacientes, tales como mantener conversaciones prolongadas entre participante e investigador o mejorar la calidad de las hojas de información, impactan, aunque de forma limitada, en el resultado obtenido³⁵, mientras que no ocurre lo mismo con los procedimientos multimedia^{35,36}. Si a todo esto se añade que, en buena lógica, el Comité de Ética de la Investigación que aprobó el protocolo del EC entendió que la relación beneficio-riesgo para el participante era adecuada,

quizás lo razonable es no plantearse poner en práctica procedimientos adicionales a los habituales para asegurar que la información se transmite eficazmente a los participantes durante el proceso de obtención del consentimiento informado. Además, se ha sugerido que un hecho ya habitual, como pagar una pequeña cantidad de dinero al paciente por el tiempo, molestias e inconvenientes que le provocará su participación en el EC, le ayudará a darse cuenta de que no está siendo tratado como en la práctica clínica habitual³⁷.

Conclusión

La presencia del ET en muchos de los participantes de EC es un hecho innegable. El diseño del ensayo –por ejemplo, la existencia o no de grupo placebo –es un factor crítico sobre la eventual presencia del ET en los participantes. El grado en que se presenta varía de un participante a otro. No hay métodos validados que permitan su evaluación, por lo que es difícil saber hasta qué punto el ET puede influir en la decisión de un paciente en particular en participar en un ensayo. Actualmente, la mayoría de los agentes implicados en los EC ignoran este fenómeno en la práctica. Además de que los Comités de Ética de la Investigación hagan una revisión adecuada de las hojas de información para evitar que el lenguaje pueda conducir al participante al ET, la manera más fácil para reducir la presencia de es mantener una conversación efectiva y transparente entre paciente e investigador, como elemento primordial del proceso de obtención del consentimiento informado. Esto requiere tiempo e interés por ambas partes y, en muchos casos, un cambio de actitud que debe partir de quien está en una situación de privilegio en esta relación, el investigador.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: Informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry*. 1982;5:319–29.
2. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: Consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1987;17:20–4.
3. Appelbaum PS, Lidz CW. The therapeutic misconception. En: Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D, editores. *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York: Oxford University Press Inc; 2008. p. 633–44.
4. Asociación Médica Mundial. Code of Medical Ethics. [consultado 10 Feb 2014] Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/>
5. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, Report Of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *Fed Reg* 1979, 44: 23192–7.
6. The PLoS Medicine editors. How can we draw the line between clinical care and medical research. *PLoS Med*. 2007; 4:e340.
7. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: Clinical trials in developing

- countries. 2001 [consultado 10 Feb 2014]. Disponible en: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/pubs.html>.
8. Horng S, Grady C. Misunderstanding in clinical research: distinguishing therapeutic misconception, therapeutic misestimation, and therapeutic optimism. *IRB*. 2003;25:11–6.
9. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med*. 2007;4:e324.
10. Appelbaum PS, Lidz CW, Grisso T. Therapeutic misconception in clinical research: frequency and risk factors. *IRB*. 2004;26:1–8.
11. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;352:895–904.
12. Pentz RD, White M, Harvey RD, Farmer ZL, Liu Y, Lewis C, et al. Therapeutic misconception, misestimation, and optimism in participants enrolled in phase 1 trials. *Cancer*. 2012;118:4571–8.
13. Sherber NS, Powe NR, Braunstein JB. Personal physicians as study investigators: impact on patients' willingness to participate in clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2009;30:227–32.
14. Horng S, Emanuel EJ, Wilfond B, Rackoff J, Martz K, Grady C. Descriptions of benefits and risks in consent forms for phase 1 oncology trials. *N Engl J Med*. 2002;347:2134–40.
15. Kimmelman J, Palmour N. Therapeutic optimism in the consent forms of phase 1 gene transfer trials: an empirical analysis. *J Med Ethics*. 2005;31:209–14.
16. Cheung WY, Pond GR, Heslegrave RJ, Enright K, Potanina L, Siu LL. The contents and readability of informed consent forms for oncology clinical trials. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:387–92.
17. Bergenmar M, Molin C, Wilking N, Brandberg Y. Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer*. 2008;44:2627–33.
18. Jovell AJ, Navarro MD. Qué esperan los pacientes cuando participan en los ensayos clínicos. Dilemas éticos y conflictos morales latentes. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, editores. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 139–53 [consultado 5 Feb 2014]. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/ctnt/DD10/_/_/92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica.html.
19. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemp Clin Trials*. 2010;31:443–6.
20. Charuvastra A, Marder SR. Unconscious emotional reasoning and the therapeutic misconception. *J Med Ethics*. 2008;34:193–7.
21. Lidz CW, Appelbaum PS, Grisso T, Renaud M. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Soc Sci Med*. 2004;58:1689–97.
22. Ordovás Baines JP, Grupo de Estudio Econsec. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:422–5.
23. Wendler D, Krohman B, Emanuel EJ, Grady C, for the ESPRIT Group. Why patients continue to participate in clinical research. *Arch Intern Med*. 2008;168:1294–9.
24. Hoberman A, Shaikh N, Bhatnagar S, Haralam MA, Kearney DH, Colborn DK, et al. Factors that influence parental decisions to participate in clinical research: consenters vs nonconsenters. *JAMA Pediatr*. 2013;167:561–6.
25. Sammons HM, Atkinson M, Choonara I, Stephenson T. What motivates British parents to consent for research? A questionnaire study. *BMC Pediatrics*. 2007;7:12.
26. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005–2012. *JAMA*. 2014;311:368–77.
27. Hernández C, Serrano MA, Pérez LA. El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos. El sentido y las razones. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, editores. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 437–61 [consultado 10 Feb 2014]. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2/163982/ctnt/DD10/_/_/92th/05-Luces-y-sombras-en-la-investigaci%C3%B3n-cl%C3%ADnica.html.
28. De Vries MC, Houtlosser M, Wit JM, Engberts DP, Bresters D, Kaspers GJ, et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parents' and physicians' experiences. *BMC Med Ethics*. 2011;12:18.
29. Joffe S, Weekes JC. Views of american oncologists about the purposes of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1847–53.
30. Kimmelman J. The therapeutic misconception at 25: treatment, research, and confusion. *Hastings Cent Rep*. 2007;37:36–42.
31. Chou PH, O'Rourke N. Development and initial validation of the Therapeutic Misunderstanding Scale for use with clinical trials research participants. *Aging Ment Health*. 2012;16:145–53.
32. Appelbaum PS, Anatchkova M, Albert K, Dunn LB, Lidz CW. Therapeutic misconception in research subjects: development and validation of a measure. *Clin Trials*. 2012;9:748–61.
33. Pope JE, Tingey DP, Arnold JM, Hong P, Ouimet JM, Krizova A. Are subjects satisfied with the informed consent process? A survey of research participants. *J Rheumatol*. 2003;30:815–24.
34. Bertoli AM, Strusberg I, Fierro GA, Ramos M, Strusberg AM. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: a pilot study. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:730–6.
35. Nishimura A, Carey J, Erwin PJ, Tilburt JC, Murad MH, McCormick JB. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. *BMC Med Ethics*. 2013;14:28.
36. Ryan RE, Prictor MJ, McLaughlin KJ, Hill SJ. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane DatabaseSyst Rev*. 2008;1:CD003717.
37. Dal-Ré R, Carné X. ¿Los pacientes deben recibir una remuneración económica por su participación en ensayos clínicos terapéuticos? *Med Clin (Barc)*. 2006;127:59–65.