



ORIGINAL

Problemas éticos por el uso de placebo en los ensayos clínicos con fármacos para la migraña. Análisis mediante el método de deliberación moral

J. Frías^a, J. Pascual^b, J. Lahuerta^{c,*}, D. Gracia^d y R. Dal-Ré^{e,f}

^a Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Área de Gestión Clínica de Neurociencias, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Departamento Médico, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, España

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

^e Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^f R. Dal-Ré trabajaba en el Departamento Médico, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, España mientras se realizaba este trabajo

Recibido el 12 de julio de 2010; aceptado el 29 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 14 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Migraña;
Tratamiento;
Investigación clínica;
Ética;
Casos;
Método de
deliberación moral

Resumen

Introducción: La migraña cursa con episodios de cefalea y síntomas asociados. A pesar de los avances realizados en los últimos años, su tratamiento farmacológico sigue sin ser satisfactorio. En el desarrollo de estos nuevos fármacos para la migraña muchas veces se realizan ensayos clínicos frente a placebo que plantean numerosas incertidumbres desde el punto de vista ético. **Métodos:** El propósito del artículo es ilustrar sobre cómo este método de deliberación puede ayudar a analizar y plantear soluciones a los problemas morales. Las decisiones éticas que intentan resolver los conflictos derivados del uso de placebo pueden abordarse mediante el método de deliberación de problemas éticos. Para ello, el problema o conflicto se somete a un estudio sistemático, identificándose: los hechos relevantes; los valores implicados en conflicto; los deberes, es decir, los "cursos de acción" posibles. El deber moral es seguir el curso de acción óptimo. Para identificarlo se recomienda proceder indicando los "cursos extremos" de acción, los "cursos intermedios" y el o los "cursos óptimos".

Resultados y conclusiones: En este artículo se presenta la aplicación de este método en varios supuestos de conflictos éticos en sendos ensayos controlados con placebo para el tratamiento agudo y el tratamiento profiláctico de la migraña.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.m.lahuerta@gsk.com (J. Lahuerta).

KEYWORDS

Migraine;
Treatment;
Clinical research;
Ethics;
Cases;
Moral deliberation
method

Ethical problems arising from the use of placebo in clinical trials with drugs for migraine. Their analysis by the moral deliberation method

Abstract

Introduction: Migraine is characterised as episodes of headache plus a variety of accompanying symptoms. Its pharmacological control remains unsatisfactory for some patients. The use of placebo in drug clinical trials on migraine commonly leads to numerous ethical uncertainties.

Methods: The purpose of this paper is to illustrate how the deliberation method helps in analysing the issues and finding solutions to selected ethical problems. Ethical decisions that try to solve conflicts arising from placebo use in clinical trials may be adopted using the moral deliberation method. Thus, the conflict is systematically assessed by identifying the following: Relevant facts; Values in conflict; Duties, or in other words, possible courses of action. Moral duty is following the optimal course of action. To identify this, it is recommended to state extreme courses of action, then intermediate courses of action, and then to proceed to the optimal course(s) of action.

Results and conclusions: In this paper, the application of this method is shown in several conflicting situations arising in two placebo-controlled clinical trials with drugs under development for the prophylaxis and acute treatment of migraine.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La migraña es un trastorno neurológico episódico frecuente, que causa una elevada morbilidad, un empeoramiento de la calidad de vida de las personas que las sufren, así como elevados costes sanitarios, laborales y sociales¹. Aunque el tratamiento farmacológico de las crisis migrañosas ha mejorado notablemente desde la introducción de los triptanes, éste sigue siendo insuficiente para muchos pacientes². Igualmente, la profilaxis de crisis mediante tratamientos medicamentosos crónicos sólo es eficaz de un modo parcial. El uso de placebo en los ensayos clínicos (EC) de nuevos fármacos para la migraña, aunque necesario por motivos metodológicos, suscita numerosas incertidumbres desde el punto de vista ético³⁻⁵.

El método de deliberación es un abordaje para la resolución de conflictos éticos que puede ser aplicado a la investigación clínica⁶. Las decisiones éticas que se realizan en un EC no difieren mucho de la actividad clínica cotidiana; las decisiones se refieren a cuestiones concretas, deben ser ejecutables, y se toman en muchos casos con un importante componente de incertidumbre. Dicho método tiene un objetivo eminentemente práctico, la toma de la mejor, más razonable y prudente decisión. El problema o conflicto se somete a un estudio detenido, buscando el curso mejor o más prudente, el que cabe exigir desde un punto de vista moral.

Métodos

El doctor J. Pascual narró dos casos representativos en EC controlados con placebo, uno para la prevención y otro para el tratamiento agudo de la migraña. Seguidamente, los autores determinaron los problemas éticos derivados del caso, eligiendo algunos para su discusión según el método de deliberación de problemas éticos. Se identificaron:

1. *Los hechos relevantes.*
2. *Los valores implicados en cada conflicto.*

3. *Los deberes:* es decir, los "cursos de acción" posibles de ese problema. El deber moral es seguir el curso de acción óptimo, el que mejor promueve la realización de todos los valores *en conflicto* o los lesione menos. Para ello, se recomienda identificar primero los "cursos extremos" de acción, después los "intermedios" y, finalmente, el/los "cursos óptimos".

Brevemente, un problema moral representa siempre un conflicto de valores que, habitualmente, las personas tratan de resolver. Cuando no hay modo de resolverlo y los valores se lesionan sin que podamos evitarlo, estamos ante una "tragedia". Si hay vías de solución, tenemos que explorar todas a fin de hallar la óptima. A esta última se le da el nombre de "curso de acción óptimo". Desde el tiempo de Aristóteles se dice que los cursos óptimos suelen ser los intermedios, ya que buscan salvar ambos valores en conflicto, o al menos lesionarlos lo menos posible. De ahí que los llamados "cursos extremos" (las alternativas radicales a favor de uno u otro valor) sean los más lesivos en términos de valor, y por tanto los pésimos. Por eso, el método de la deliberación proponga que generalmente se comience identificando los cursos extremos, luego buscando cursos intermedios entre esos extremos, y finalmente eligiendo aquel de los cursos intermedios que parece óptimo.

Casos**Caso 1. Profilaxis de la migraña**

Ana tiene 32 años y está en tratamiento por el investigador principal desde hace 6 años por crisis de migraña sin aura que responden bien a triptanes. Ha recibido tratamiento preventivo durante varios meses con propranolol por aumento de frecuencia de crisis, con excelente respuesta. Ana trabaja de cajera en un supermercado, con contratos de 9 meses y tiene un niño. No sigue ningún método anticonceptivo en

este momento. Consulta de nuevo por un aumento en la frecuencia de las crisis desde hace dos meses, con al menos un episodio semanal.

El investigador le propone participar en un EC con un nuevo fármaco antiepiléptico para la prevención de la migraña. El estudio tiene una duración total de 6 meses. Durante el primer mes la paciente no tomará ningún tipo de medicación preventiva, sino placebo, y tendrá que rellenar un diario de crisis de migraña. Si experimentara entre 3 y 8 crisis mensuales, la paciente entraría en la segunda fase del estudio. En esta fase, Ana sería tratada bien con el nuevo antiepiléptico bien con placebo, en dosis ascendentes. Se le mantendría con la pauta alcanzada durante 3 meses más, tras los cuales se le retiraría la medicación y sería seguida durante un mes más sin tratamiento preventivo. El estudio consta de 7 visitas mensuales, en las que se le practicaría analítica completa, una prueba del embarazo, y se revisará el diario de crisis de migraña, que debe rellenar durante todo el estudio. En dos visitas, Ana tendrá que rellenar dos cuestionarios de calidad de vida, SF-36 y MIDAS.

No está previsto compensar económicamente a los participantes del EC. Durante el estudio, Ana puede tratar las crisis con su medicación habitual, pero no puede tomar otros fármacos preventivos, ni tampoco anticonceptivos (por posibles interacciones), aunque ha de evitar quedarse embarazada.

Ana acepta participar en el EC y firma el consentimiento informado. Aunque el investigador insiste en que lea las 4 hojas del documento, ella lo hace por encima pues le dice que se fía de él. Rellena el cuaderno de crisis y al final del primer mes ha tenido un total de 5. En dos de ellas ha tenido que ausentarse del trabajo porque no cedieron con triptanes. Su jefe le ha insinuado que si sigue así no sabe si le renovararán el contrato. El investigador le recuerda que puede abandonar el EC en cualquier momento, aunque le anima a seguir en el estudio. En las tres visitas siguientes, Ana aqueja somnolencia. Ha seguido presentando entre 4 y 6 crisis al mes, habiendo perdido 7 jornadas laborales. Le pregunta al médico si tiene que seguir teniendo cuidado de no quedarse embarazada, porque a su marido no le gusta usar preservativo. El médico le dice que es importante que no se quede embarazada y le anima para continuar en el estudio porque es normal que las medicaciones preventivas tarden dos meses en hacer efecto, si bien le recuerda que puede dejar el estudio cuando desee y le garantiza que él la seguirá atendiendo como siempre.

Ana continúa en el EC y llega al final del periodo del tratamiento; ha tenido 3 crisis de migraña el último mes y en una de ellas ha tenido que ausentarse del trabajo. Continúa con moderada somnolencia. El investigador le comenta que debe continuar un mes más sin medicación preventiva y con las precauciones para no quedarse embarazada. La paciente dice que no aguanta más y le pide que le dé su medicación preventiva de siempre. El investigador le dice que no puede hacerlo mientras permanezca en el estudio, por lo que la paciente decide concluir su participación y sale del EC.

Problemas éticos seleccionados

En este caso cabría discutir un importante número de conflictos éticos. Por ejemplo, si el proceso de consentimiento informado (CI) fue todo lo correcto que debería haber sido,

o la justificación para no compensar económicamente a los pacientes del estudio. Podría incluso plantearse si la situación clínica de la paciente permitía su inclusión razonablemente. No obstante, se ha estimado que hay dos problemas éticos relacionados con el placebo que pueden ilustrar muy bien la toma de decisiones: su utilización durante la primera fase del tratamiento, y la valoración de los riesgos laborales o familiares empeorados por el uso de placebo.

1. ¿Es necesario extender el uso de placebo durante el EC utilizándolo en el periodo de lavado?

Hechos relevantes

El protocolo del EC estipula que la paciente debe tomar placebo durante un mes antes de la fase controlada (placebo vs. fármaco activo). Cabe esperar que durante este periodo la paciente prescinda de un tratamiento eficaz y que pueda presentar un número de crisis dolorosas que pudieran haberse evitado.

Varias razones de índole metodológica justifican emplear placebo en esta fase inicial. En primer lugar, la respuesta al placebo en estos EC es elevada (habitualmente más del 30%)⁷⁻⁹. El uso de placebo durante el periodo de lavado también permitirá eliminar un posible efecto de "arrastre" de la medicación preventiva previa. Por último, sirve para cuantificar cuál es la frecuencia basal de crisis de migraña sin tratamiento. Esto permite definir si el paciente puede incluirse en la segunda fase del EC, garantizando que la población de pacientes es homogénea y que además tenga una probabilidad razonable de presentar crisis durante el estudio.

Valores en conflicto

Lo anterior justifica la utilización de placebo en el EC y se trataría de evaluar el beneficio del nuevo medicamento para Ana y para todos los pacientes a los que ella puede representar; es decir, el beneficio potencial del nuevo medicamento. Sin embargo, el hecho de mantener a Ana un mes con placebo es potencialmente maleficente. En el caso de nuestra paciente su situación clínica había empeorado recientemente y últimamente tenía, al menos, una crisis semanal. Como el investigador sabía que Ana habitualmente respondía bien a la medicación profiláctica, le planteó la posibilidad de participar en este EC con un nuevo fármaco para esa misma indicación. Tenemos por tanto servido el conflicto, los valores enfrentados son el no hacer daño (no maleficencia) frente al beneficio potencial para los pacientes.

Deberes morales

Una vez establecido el conflicto, si los valores están claramente identificados, los cursos extremos de acción se deducen fácilmente, ya que siempre consisten en optar exclusivamente por un valor, lesionando completamente el otro. En este caso, los valores son: evitar el sufrimiento de la enferma y mejorar nuestro arsenal terapéutico de las migrañas. Si se opta por el primer valor, el curso extremo será evitar cualquier episodio de jaqueca en la enferma y no permitirle participar en un EC con placebo. El polo opuesto es optar por el incremento de nuestro conocimiento y el beneficio potencial para los futuros pacientes, intentando a toda costa que Ana participe en el estudio. Es obvio que los cursos extremos son muy lesivos para los valores en juego y por eso debemos buscar cursos intermedios, aquéllos que intentan salvar los dos valores en conflicto.

Un curso intermedio es incluir a la paciente en el estudio y permitirle su abandono en cualquier momento, sin que tenga ningún tipo de sanción por ello. Otro curso intermedio puede ser reducir el periodo de lavado lo más posible, evitando de ese modo sufrimientos innecesarios. Si esto no es metodológicamente posible, lo fundamental es no coaccionar en ningún sentido la decisión de la paciente de abandonar el estudio. La cuestión a decidir es cuál debe ser la duración de este periodo de pre-tratamiento con placebo: ¿es un mes un periodo adecuado o es excesivo?

No incluir el periodo inicial de placebo supondría reclutar un número elevado de respondedores al placebo¹⁰. Esto supone tener que plantear una muestra mayor para detectar una diferencia significativa frente a placebo que demuestre la eficacia del fármaco activo. Por lo tanto, la decisión conllevaría exponer a un número más elevado de pacientes a un fármaco experimental (con un perfil de seguridad todavía poco conocido), así como derivar recursos, que podrían destinarse a otros proyectos de investigación. Extender el periodo de placebo inicial a 3 meses permitiría diferenciar claramente entre pacientes respondedores al placebo y no respondedores. Sin embargo, este largo periodo aumentaría la duración del estudio y, sobre todo, expondría durante un periodo de tiempo excesivo a la paciente a crisis evitables y al riesgo de descompensación del cuadro migrañoso. Un mes de duración parece una decisión prudente; permite obtener las ventajas metodológicas para establecer la validez del tratamiento experimental y expone a los pacientes a un tiempo que, dada la frecuencia de aparición de crisis y su gravedad, podría juzgarse aceptable.

Obviamente, para establecer si a los pacientes les parece aceptable la duración propuesta de un mes, el proceso de CI debe incorporar información sobre el riesgo asociado a la toma de placebo, los beneficios esperados por el estudio y las alternativas al tratamiento planteado. De tal manera, que la decisión individual de cada paciente justifique el uso de placebo durante el mes propuesto.

La decisión intermedia adoptada al diseñar el EC parece la más prudente, ya que supone un equilibrio entre los dos cursos extremos comentados, permitiendo eliminar a los claros respondedores al placebo en un plazo de tiempo razonable. A pesar de que en el CI, por razones metodológicas (al desenmascarar la maniobra) no se puede informar específicamente al paciente de que recibirá placebo el primer mes, para preservar su autonomía se ha de dejar claro en el mismo que el paciente va a recibirlo en algún momento y que puede retirarse del ensayo clínico. Es obvio, que dejar a la paciente un mes sin tratamiento profiláctico eficaz puede conllevar a que la paciente experimente un mayor número de crisis que las que hubiera tenido si se le hubiera administrado su tratamiento preventivo. Sin embargo, esta decisión es un compromiso aceptable desde el punto de vista ético, ya que, por un lado, la paciente puede seguir tomando su medicación sintomática para los episodios de migraña y, por otro, este mes con placebo permitirá llevar a cabo el EC con un menor número de pacientes.

2. En la valoración del posible perjuicio ocasionado al incluir un brazo de placebo en el estudio, ¿deberían tenerse en cuenta otros perjuicios además de los de riesgos para la salud, tales como los laborales o familiares? ¿Qué debe entenderse por riesgo en su sentido más amplio?

Hechos relevantes

A la paciente se le solicita que tome placebo o fármaco activo durante 6 meses. En el caso de que reciba placebo, va a estar sin tratamiento profiláctico eficaz durante un periodo de tiempo prolongado. Esta situación no sólo le puede producir problemas de salud sino que también puede desencadenar perjuicios en la esfera familiar o laboral derivados de la frecuencia aumentada de crisis.

Como ya hemos visto, por razones metodológicas, la inclusión de un brazo específico de placebo es obligatoria si queremos de verdad conocer si el fármaco profiláctico en cuestión es eficaz. No obstante, no está del todo claro si ello pudiera tener consecuencias clínicas. Por un lado, el padecer un mayor número de crisis de migraña, en principio no tiene consecuencias relevantes a largo plazo para la salud del individuo que la sufre, especialmente si se proporciona tratamiento sintomático de éstas, y por tanto, podría justificarse éticamente la utilización de placebo por este periodo de tiempo. Por otro lado, no es totalmente cierto que la migraña no pueda conllevar riesgos para la salud. En los pacientes con alta frecuencia de crisis, no seguir un tratamiento preventivo adecuado obliga al consumo excesivo de analgésicos, lo que puede producir efectos secundarios (hemorragia gástrica o hipertensión) y contribuir a la temida complicación de la migraña cronicada por abuso de analgésicos. Por tanto, el uso de placebo en estos pacientes, aunque metodológicamente justificado, puede añadir riesgos para la salud, especialmente si el paciente tiene elevada frecuencia de crisis y no toma un tratamiento preventivo eficaz.

Por otra parte, hay otro tipo de riesgos (perjuicios) frecuentes, asociados al uso de placebo, en lugar del adecuado tratamiento preventivo, en el terreno personal y laboral. Los pacientes que reciben placebo en este estudio tienen una probabilidad de presentar un número elevado de crisis, algunas de ellas que no responden al tratamiento sintomático agudo, lo que les puede suponer consecuencias muy negativas en su vida laboral: pérdida de rendimiento, absentismo, etc. y familiar: dejar de realizar tareas domésticas, alteraciones de las relaciones personales, pérdida de tiempo libre, etc. De hecho, sabemos que la migraña es una de las enfermedades que más negativamente influyen en la calidad de vida¹¹. El riesgo, por tanto, de que el uso de placebo en el EC tenga consecuencias negativas a nivel laboral y familiar es real y debe ser considerado tanto por el investigador como por el paciente cuando considere participar en un EC con este diseño.

Valores en conflicto

En este segundo problema, los valores en conflicto son la no-maleficencia y la eficiencia del estudio. Si no incluimos como riesgos, además de los clínicos, los sociales, familiares, laborales, etc., está claro que no estamos calculando bien la relación riesgo/beneficio y podemos ser maleficentes. Ese cálculo debe hacerlo la paciente pero sobre todo el investigador, y no debiera plantearse la inclusión de personas con riesgos elevados. En el caso narrado, los riesgos van haciéndose progresivamente mayores (estabilidad laboral, relación de pareja, etc.) y el investigador debería evitar que siguieran creciendo. El otro valor en juego es la eficiencia del estudio, pues con este criterio ampliado de perjuicio que incluye también el social, laboral, familiar, etc., el estudio será algo más complejo y más caro, al tener que prever

un mayor número de pérdidas en el cálculo del tamaño de la muestra derivadas de la aplicación de medidas de limitación de riesgos sociales y laborales.

Deberes morales

Los cursos extremos serían, de una parte, no permitir la participación de personas con riesgos sociales y laborales importantes. De otra, optar por la mayor eficiencia del estudio y desechar cualquier consideración sobre riesgos distintos de los estrictamente clínicos. Lógicamente, antes de avanzar no cabe sino discutir si cabría algún diseño del estudio que permitiera alcanzar resultados con una menor exposición a los riesgos de los pacientes. Una de las posibilidades sería la realización de estudios con controles históricos de respuesta al placebo. Aunque esta es una opción atractiva, debido a la posible influencia de otros factores, es imposible estar seguros de que el tratamiento profiláctico sea realmente eficaz, por lo que un EC de este tipo que no incluya un brazo de placebo sería muy difícil de justificar desde el punto de vista ético.

De tal manera que no cabe sino plantearse cursos intermedios que tengan en cuenta ambos valores, y a ponderar la importancia de los riesgos no sólo clínicos sino también sociales y laborales, cuidando a la vez que las pérdidas no hagan imposible la realización del estudio. El siguiente planteamiento a desarrollar sería el de si la duración propuesta es la mínima necesaria para convertir el riesgo en aceptable. En este sentido, prolongar el EC durante 6 meses tendría la ventaja de que nos ofrecería resultados mucho más fiables y que el diseño se acercaría más a las recomendaciones actuales de tratamiento¹². El curso intermedio que se ha planteado en el ensayo parece razonable, puesto que es un compromiso que permite evaluar la acción del fármaco sin un exceso de riesgos. Sabemos que los fármacos preventivos frente a la migraña pueden tardar 6-8 semanas en hacer efecto, por lo que los resultados de 3 meses de tratamiento a dosis plena ya se consideran fiables; con respecto a los riesgos, este periodo no parece excesivo si tenemos en cuenta que se permite a los pacientes recibir medicación sintomática.

Parece pues, que el diseño y duración del tratamiento propuestos son razonables. En todo caso, estos extremos (duración del estudio y acceso a la medicación sintomática), junto con la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, deben quedar explicitados claramente en el CI.

Por razones evidentes, el análisis de la relación riesgo-beneficio que el investigador debe hacer previamente a ofrecer la participación en un EC controlado con placebo a un paciente concreto, se centra en cuestiones relacionadas con la salud. No obstante, este análisis es incompleto como ilustra este caso. De hecho, la no renovación del empleo a esta persona probablemente represente un mayor perjuicio que el dolor y malestar causado por una o varias crisis de migraña no abortadas. La cuestión es cómo prever y valorar este riesgo y, más aún, cómo comunicarlo y sopesarlo con el resto de aspectos negativos y positivos del estudio para que el derecho de autonomía del paciente quede preservado. Sólo una cuidadosa consideración individual de todos los elementos conjuntamente entre el sujeto y el investigador puede proporcionar los elementos de juicio para adoptar la mejor decisión ética. El investigador debería desaconsejar la continuación a un paciente en un EC cuando los riesgos

familiares y/o laborales se hacen muy importantes, como en este caso.

Un último aspecto a considerar es si es correcto ofrecer una compensación económica a los participantes que tomen en consideración estos perjuicios no relacionados con la salud, sin que suponga una inducción indebida a la participación en un EC. Dal-Ré y Carné¹³ han tratado la cuestión y hallan argumentos que apoyan la licitud ética de compensar a los participantes por la pérdida de productividad derivada de la participación en el EC. No obstante, rechazan el modelo "proporcional" que basa la compensación del sujeto en proporción al riesgo que supone su participación en el estudio, aduciendo que no es correcto el pago por exposición a un riesgo (queda implícito que se trata de un riesgo para la salud) ¿Es igualmente válido este juicio para riesgos económicos? Probablemente no, y aquí se estaría determinando más bien una compensación por la participación en el estudio ("modelo salarial"). No obstante, esta cuestión no está adecuadamente tratada y la complejidad de las diversas situaciones personales (trabajador por cuenta ajena frente a autónomo o no empleado) hace que sea difícil homogeneizar las recomendaciones.

Caso 2. Tratamiento agudo

Susana es una técnico de laboratorio de 32 años, que trabaja en el hospital donde se realiza un EC con un nuevo triptán. Presenta migrañas sin aura desde la adolescencia y está siendo tratada por el investigador principal desde hace 6 años. Sufre alrededor de 5 crisis de migraña al mes, que responden bien a sumatriptán oral. Los analgésicos habituales (paracetamol, aspirina, AINE) no suelen ser muy eficaces en el tratamiento de sus crisis, a no ser que los tome muy pronto y la crisis no sea muy intensa. Ensayó la profilaxis con beta-bloqueantes y con amitriptilina, sin que se redujera de forma significativa la frecuencia de ataques de migraña y con ciertos efectos adversos, por lo que no toma tratamiento preventivo en la actualidad.

El investigador la telefona para proponerle participar en un EC ya que cumple, en principio, los criterios de elegibilidad. Le comenta por teléfono, a grandes rasgos, el estudio, muy parecido a otros en los que ella ha participado. Se trata de estudiar la respuesta aguda de migraña y anotar —durante 48 horas— la respuesta al tratamiento: intensidad de dolor, fotofobia, fonofobia, náuseas, capacidad funcional, necesidad de medicación rescate y posible recurrencia. La paciente debe apuntar sus evaluaciones durante las crisis en una agenda electrónica valorada en 450 euros, con la que puede quedarse al final del estudio. El estudio consta de 4 visitas durante un periodo máximo de 8 semanas. Es un estudio doble ciego, en el que se ensayan dos dosis del nuevo triptán y placebo, en una proporción 1:1:1. Si no responde al tratamiento, al cabo de 2 horas puede tomar paracetamol, hasta un máximo de 1 g cada 8 horas, estando los triptanes y ergóticos prohibidos. El investigador le propone que se pase por su despacho para firmar el consentimiento. Está previsto compensar a los participantes por el tiempo de dedicación con 200 euros (ella gana 1.750 euros al mes) ya que en cada visita ha de hacerse analítica completa, prueba de embarazo y ECG y rellenar cuestionarios de calidad de vida.

Acepta participar en el EC y firma la hoja de CI. En la primera crisis del estudio, la medicación no es eficaz en absoluto, así como tampoco el paracetamol, lo que le obliga a estar de baja dos días con náuseas y vómitos muy intensos. A diferencia de sus crisis habituales, en esta ocasión ha presentado diarrea, sudoración profusa y una gran debilidad. Acude a la visita de seguimiento y le pregunta al investigador si no es mejor que deje el estudio. El investigador le recuerda que puede abandonar el estudio en cualquier momento, y le informa que el pago de la compensación se ve reducido conforme a la participación.

Susana continúa en el estudio y trata su segunda crisis con los mismos resultados que la primera, aunque además tras un episodio de vómitos repetidos nota algo que pudiera ser sangre, por lo que decide acudir a Urgencias de su hospital. El médico de urgencias, tras informarse de que está en un EC, intenta ponerse en contacto con el investigador pero no lo consigue. Ante la sospecha que pudiera tratarse de un sangrado gastrointestinal, consulta con el R4 de Digestivo de guardia que decide realizar una endoscopia gástrica bajo sedación que sólo demuestra una congestión de la mucosa sin puntos sangrantes. Tras la gastroscopia, Susana presenta un episodio de migraña muy intenso que requiere su ingreso en observación y la administración de un opiáceo por vía sistémica.

El investigador es finalmente localizado y saca a Susana del estudio. Susana le pide que le diga qué tratamiento ha recibido para evitarlo en el futuro. El investigador llama al monitor del estudio, quién le indica que no está previsto desvelar la asignación del tratamiento hasta el análisis final del estudio, salvo que hubiera existido un acontecimiento adverso grave, lo cual no es el caso.

Problemas éticos seleccionados

1 ¿Debería reclutarse a una paciente que responde habitualmente al tratamiento sintomático para un ensayo clínico con un brazo placebo?

Hechos relevantes

La paciente ha sido invitada a participar en un EC con un nuevo fármaco para el tratamiento sintomático de la migraña. La paciente está siendo tratada desde hace 6 años pero sufre una media de cinco crisis mensuales. Estas crisis responden a sumatriptán oral, y por el contrario, los AINE no son eficaces habitualmente salvo que se inicie el tratamiento de forma temprana. La paciente tampoco recibe tratamiento profiláctico porque no ha sido eficaz anteriormente.

En cuanto al estudio se trata de un ensayo clínico para el tratamiento de la jaqueca en el que se pretende evaluar un nuevo agente de la familia de los triptanes en dos crisis separadas, existiendo posibilidad de rescate con tratamiento analgésico si los fármacos en estudio no son eficaces durante las 2 primeras horas.

Un último hecho relevante, aunque quizá no para este problema, es el de que la paciente trabaja en el mismo hospital que el investigador.

Como ya se ha dicho anteriormente, la utilidad de incorporar un brazo placebo en un estudio para evaluar la eficacia del tratamiento antimigrañoso está bien establecida desde el punto de vista metodológico. El placebo es la mejor forma

de conocer la magnitud del efecto terapéutico y el perfil de tolerabilidad y seguridad de un nuevo fármaco y su eficacia real. Para evaluar el nuevo fármaco, se necesita incluir en el EC a pacientes con crisis de migraña habituales como la que Susana padece, aunque con ello se introduce un riesgo para los pacientes. En el caso que nos ocupa, aunque Susana respondía bien al tratamiento habitual, podría participar en un ensayo puesto que de él cabe esperar una mayor eficacia del fármaco en estudio, quizás en términos de rapidez de alivio, de intensidad del efecto o frecuencia de recidiva, además de la posibilidad de disponer de otro fármaco útil para la sociedad. Sin embargo, hay un brazo placebo y si Susana cayera en él su situación clínica podía empeorar, y además, está el hecho de que las crisis que habitualmente tiene Susana se controlan bien con sumatriptán oral y no responden a los analgésicos.

Valores en conflicto

Aquí los valores son, de una parte, el no hacer daño y de otra la promoción del conocimiento y el beneficio para futuros pacientes. En este caso entrarían en conflicto el interés de la investigación por conocer la eficacia real de un nuevo fármaco frente a las crisis de migraña, con el deber de beneficencia y la no maleficencia a una paciente que está ya razonablemente controlada por su medicación habitual.

El conflicto se plantea entre los beneficios que potencialmente pueda obtener Susana y la sociedad con un nuevo tratamiento agudo de la migraña, y el perjuicio que obtienen los pacientes incluidos en el estudio, que pueden recibir medicación no efectiva para tratar un número de crisis de migraña.

Deberes morales

Los cursos extremos serían, bien no permitir el reclutamiento de estos pacientes donde ya existe un control razonable de la enfermedad, o no tener en cuenta ese valor y buscar sólo la mejora de nuestro conocimiento sobre el fármaco.

Uno de los cursos extremos en este supuesto clínico sería permitir participar en este tipo de EC de tratamiento sintomático sólo a aquellos pacientes que no respondan bien a su medicación sintomática habitual. Teóricamente, estos pacientes no se verían perjudicados por su participación en estos estudios e incluso podrían beneficiarse si respondieran al fármaco objeto de estudio. Sin embargo, esta medida supone un sesgo importante de selección que puede cuestionar la validez externa de los resultados del estudio, ya que dicha sub-población de pacientes migrañosos no va a representar en absoluto la población a tratar en la práctica clínica.

Llegados a este punto, cabe preguntarse si la pregunta a contestar no debería ser si el fármaco nuevo es mejor que el estándar del que ya disponemos en vez del placebo. Desde el punto de vista ético el planteamiento es lógico, ya que al disponer de fármacos claramente eficaces, cualquiera de los nuevos fármacos debería demostrar ventajas no sobre placebo sino sobre el fármaco activo estándar. Sin embargo, demostrar diferencias significativas sobre el fármaco activo en el tratamiento agudo no es sencillo en términos de eficacia, además de que la mejor forma de establecer la eficacia clínica de un nuevo medicamento es su comparación con el placebo. Recientemente se ha planteado que una forma de resolver el problema sería desarrollar diseños de tres brazos

en los que el fármaco nuevo se comparara con el control activo habitual y con el placebo. Metodológicamente, esto también introduce nuevas dificultades, ya que es cuestionable desde un punto de vista metodológico que incluso la superioridad frente a un comparador activo en un EC pueda interpretarse, por sí sola como una prueba de eficacia del fármaco experimental si no hay un brazo de placebo. Sin embargo, desde el punto de vista ético sigue siendo necesario justificar el brazo.

El curso intermedio pasa por evaluar las posibilidades de beneficio para el paciente, la importancia del daño (no es lo mismo sufrir una jaqueca que una enfermedad más grave o degenerativa), y en los casos en que el daño no sea grande, como el de la crisis de migraña, determinar si el proceso de CI está bien planteado y podemos estar seguros de que la paciente entiende y asume consciente y voluntariamente los riesgos, además de la obligada libertad para abandonar el EC en cualquier momento.

El conflicto entre el beneficio personal y el de la sociedad ha sido abordado por diversos autores, analizando los factores que deben considerarse y buscando compromisos éticamente aceptables^{14,15}. Desde el punto de vista ético, esta cuestión se atempera por el carácter benigno y auto-limitado de las crisis de migraña y el hecho de que es necesario en estos ensayos permitir el uso de medicación de rescate a las 2 horas en el que caso de que el fármaco activo o el placebo no hayan resultado eficaces. Así, el reciente texto de la Declaración de Helsinki¹⁶ permite que el uso de placebo cuando sea indispensable por razones metodológicas siempre que no haya riesgo que daño grave o irreversible.

2. ¿Debe reclutarse en un EC con una relación riesgo-beneficio que puede ser inadecuada por la utilización de placebo, a una paciente que guarda relación con el investigador principal del estudio?

Hechos relevantes

La paciente trabaja como técnico de laboratorio en el mismo hospital en que trabaja como neurólogo el investigador del EC y es paciente habitual del investigador. El hecho de que la paciente conozca no sólo como paciente sino como compañera en el mismo centro de trabajo al investigador principal, pudiera recortar en cierto modo su libertad de elección; más aún cuando la categoría laboral de esta paciente, en una organización jerarquizada como es un hospital, es inferior a la del investigador principal.

Valores en conflicto

El primer valor es, sin duda, evitar el daño en una persona que sufre episodios frecuentes de jaqueca. En el lado opuesto, está otro valor que sin duda, ha pesado mucho en la paciente: mantener las buenas relaciones con el médico que la viene tratando desde hace seis años, que es también su superior en el trabajo.

La inclusión de un paciente determinado en un EC debe regirse por normas de respeto absoluto a la autonomía del paciente, que no ha de sentirse coaccionado ni preocuparse de que una posible negativa a participar en el ensayo produzca un deterioro en la calidad o cantidad de asistencia que recibirá con posterioridad. Más aún, si existe algún grado de dependencia laboral, directa o indirecta, puede haber situaciones de inducción a la toma de una

determinada decisión, que pueden incluso no ser percibidas claramente como tales por el paciente o el investigador.

No sería descabellado pensar que el investigador principal se aproveche de alguna manera de esta situación ("favores laborales" antiguos o futuros, habituales en estos casos), y que la paciente se sienta de alguna manera obligada a participar en el EC. Podríamos también interpretar como inducción, el hecho de que se quede con la agenda electrónica con la que se lleva a cabo el estudio, o incluso, que se la abone una cantidad por las visitas al hospital.

Frente a estas consideraciones, el investigador puede haber requerido la participación de esta paciente en el EC sencillamente porque sabe que cumple criterios de elegibilidad y que, por conocerla bien, puede prever una buena colaboración para obtener unos resultados altamente fiables. Por su parte, la paciente, por su relación previa, puede confiar en la integridad profesional del investigador, y precisamente por ello, no plantearse que éste pudiera ejercer ningún tipo de influencia sobre ella al pedirle que participe en el estudio.

El conflicto de valores planteado aquí es entre la autonomía del paciente y la idoneidad para participar de una persona vinculada laboralmente con el investigador principal. Se discute si este conflicto puede ser contrarrestado, si el investigador deja claro en todo momento a la paciente que tiene una libertad absoluta de decisión, y que ésta no va a repercutir en su relación futura de médico-paciente. Pero sí hay consenso en que en estos casos deben extremarse las medidas encaminadas a respetar la total libertad de decisión; por ejemplo, informando detenidamente y en las condiciones adecuadas del estudio, e insistiendo en que el paciente lleve a cabo una lectura completa y reposada del CI.

Deberes morales

Los cursos extremos aquí serían prohibir, en un caso, y promover activamente la participación de pacientes que tengan cualquier tipo de relación personal o profesional con el investigador principal, en el otro. En el primer supuesto, dado que la paciente está bien controlada con triptanes, el no permitir su inclusión en el EC respeta completamente el principio de no maleficencia, pero evita o dificulta la realización del estudio. Por el contrario, promover activamente que tome parte en el ensayo clínico hace éste más viable, pero a costa de hacer sufrir a la paciente frecuentes jaquecas y efectos secundarios crecientes.

Una permisividad absoluta en estos casos de conflicto no es fácil de justificar desde el punto de vista ético, ya que hay relaciones de dependencia que están expresamente proscritas por los códigos éticos^{16,17}. Así, parece muy acertada la prohibición de incluir en un EC a personas que tengan relación con la compañía promotora que financia el estudio y a familiares del investigador principal. Lo contrario supondría un evidente conflicto de intereses.

Se pueden identificar diferentes cursos intermedios, pero el óptimo parece que es separar la relación que la paciente tiene con su médico, de la relación que tiene con su superior laboral, y considerar que debe permitirse que los pacientes entren en EC, pero no los que tienen relaciones laborales directas con el investigador principal. Asimismo, es conveniente ser muy cuidadoso en la contraprestación económica por el tiempo y molestias incurridas en estos casos. Aunque

en principio debe primar la equidad (compensación equitativa por idéntica dedicación), pudiera ser adecuado consultar con el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) estos casos individuales. Estas consultas deben, evidentemente, preservar la confidencialidad del investigador y del CEIC.

Comentarios y conclusión

El propósito de este artículo es ilustrar, con dos casos de pacientes con migraña que participan en EC con fármacos, cómo el método de deliberación de problemas éticos puede ayudar a analizar y plantear soluciones a los problemas morales. Establecer los hechos relevantes de cada potencial problema ético e identificar los valores en conflicto de cada caso, puede ayudar a ver los muchos aspectos y matices que encierra cualquier situación moralmente conflictiva. Precisar después los cursos de actuación, empezando por los más extremos, puede también forzar a la deliberación y con ella concluir en un curso intermedio que con frecuencia es el más prudente y por tanto el más ajustado.

Los dos casos narrados dan pie al lector a considerar muchos otros conflictos de interés que no se han evaluado en el texto y que también podrían haber servido para ilustrar el método.

En nuestra opinión sería muy útil que este análisis ético deliberativo se generalizara y que se hicieran públicas las respuestas a los diversos problemas planteados, cuando menos los de mayor frecuencia, de modo que se pudiera contar con un repertorio de pautas que permitieran guiar la evaluación y resolución de los problemas éticos más frecuentes que surgen en la investigación clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin.* 2001;17 Suppl 1:54–12.
2. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez-del-Río M, Jiménez D. Marketed Oral Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A systematic review on efficacy and tolerability. *Headache.* 2007;47:1152–68.
3. Emanuel EJ. The ethics of placebo-controlled trials — A middle ground. *NEJM.* 2001;345:915–9.
4. Lahuerta J, Gutiérrez Rivas E, Frías J, Gracia D, Dal-Ré R. Controversias éticas sobre la utilización de placebo como tratamiento control en los ensayos clínicos en neurología. *Neurología.* 2007;22:106–13.
5. Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología.* Madrid: Ediciones Ergon, S.A; 1998.
6. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc).* 2001;117:18–23.
7. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache research. *Cephalalgia.* 2008;28:1003–11.
8. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled clinical trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia.* 2000;20:765–86.
9. Linde M, May A, Limmroth V, Dahlof C. Headache Masters Programme. Ethical aspects of placebo in migraine research. *Cephalalgia.* 2003;23:491–5.
10. Leon AC. Can placebo controls reduce the number of nonresponders in clinical trials? A power-analytic perspective. *Clin Ther.* 2001;23:596–603.
11. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of the disease study: implications for neurology. *Arch Neurol.* 2000;57:418–20.
12. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Guías para el diagnóstico y tratamiento de cefaleas. Mateos V, ed. Prous Science, Barcelona, 2006.
13. 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.
14. Senn S. Ethical considerations concerning treatment allocation in drug development trials. *Statistical Methods in Clinical Research.* 2002;11:403–11.
15. Evans HM. Should patients be allowed to veto their participation in clinical research? *J Med Ethics.* 2004;30:198–203.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Accedido el 29 de diciembre de 2009.17. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1979.
17. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1979.