

QÜESTIÓ, vol. 23, 1, p. 155-165, 1999

PAPEL ÉTICO DEL ESTADÍSTICO EN LA EXPERIMENTACIÓN HUMANA

ERIK COBO

Universitat Politècnica de Catalunya*

En diferentes ocasiones, desde la Sociedad de Estadística e Investigación Operativa o desde la Región Española de la International Biometry Society, se nos ha pedido a los estadísticos aplicados que hablemos de aquellas características de nuestro trabajo profesional no contempladas en los planes de estudio. En estas líneas pretendemos recordar el relevante papel que el estadístico desempeña en la investigación y desarrollo de nuevas pautas terapéuticas. Para ello, expondremos los principios éticos básicos que guían la experimentación con seres humanos y sus implicaciones en la tarea profesional del estadístico. También esbozaremos aquellas líneas de investigación metodológica básica que podrían aligerar las tensiones entre principios éticos e investigación con seres humanos. Finalmente, insistimos en la necesidad de la reincorporación inmediata de estadísticos en las comisiones encargadas de valorar la validez científica de las propuestas de investigación clínica.

Statistical ethical issues in human experimentation.

Palabras clave: Ensayos clínicos, ética, código deontológico, estadísticos, causalidad.

Clasificación AMS (MSC 2000): 62K99, 92C50

*Erik Cobo. Departament d'Estadística i Investigació Operativa. Secció Informàtica. Universitat Politècnica de Catalunya. Pau Gargallo 5. 08028 Barcelona (Espanya). E-mail: cobo@eio.upc.es

–Recibido en junio de 1998.

–Aceptado en noviembre de 1998.

1. INTRODUCCIÓN

Sir Austin Bradford Hill fue pionero en la aplicación de los principios del diseño experimental de Sir Ronald Arnold Fisher a la investigación de procedimientos terapéuticos. Su participación en el estudio de la eficacia de la Estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis (Medical Research Council, 1948) originó el que ha sido reconocido como primer Ensayo Clínico aleatorizado. Mediante asignación al azar, los pacientes fueron incluidos, o bien en el grupo control –que realizaba reposo–, o bien en el grupo tratado –que recibía, además, tratamiento antibiótico. Al cabo de seis meses, dos radiólogos, que desconocían el tratamiento recibido evaluaban la evolución de la enfermedad. Los resultados, estadísticamente significativos, abrieron una nueva época en el tratamiento de esta enfermedad. Por supuesto, los pacientes sometidos al grupo control no pudieron beneficiarse de un efecto que, por entonces, era sólo una hipótesis. Stuart Pocock (1993) ha resumido perfectamente el paradigma que marca la experimentación con seres humanos: las obligaciones de la investigación científica para encontrar los mejores tratamientos para los pacientes futuros se contraponen con los derechos de los pacientes actuales a recibir el mejor tratamiento. Esta contraposición de intereses viene impuesta por un rigor científico que –por lo menos hoy en día– exige grupo control y asignación al azar del tratamiento.

Los primeros ensayos clínicos coincidieron, pues, con el momento en que empezaron a conocerse algunos aspectos de los –mal llamados– experimentos nazis durante la segunda guerra mundial. Todo ello provocó una intensa labor en la búsqueda de referencias de comportamiento ético. A la publicación en 1947 del código de Nuremberg, siguieron en 1958 los principios de conducta estadística profesional de Edward Deming (1965, 1972), donde distingue entre las obligaciones del estadístico y las del investigador «substantivo», cada uno responsable de la correcta aplicación de los métodos científicos de sus áreas de conocimiento. Hacia 1959, Clegg, director del British Medical Journal, empezó el difícil proceso de obtener un consenso en la comunidad médica internacional de lo que era y no era éticamente aceptable en la experimentación humana. El mismo Hill (1963) abordó muy valientemente el tema adoptando una postura que hoy en día sólo sorprende por no ser estricta en la solicitud del consentimiento informado –aspecto incluido en la declaración de ética profesional del International Statistical Institute (1994). Este largo proceso culminó con la aprobación en la 62ª asamblea de la World Medical Association (Gilder, 1964) de la Declaración de Helsinki que, con pequeñas modificaciones, sigue vigente (Real Decreto 561/1993 de 16/4/93). Veamos, a continuación, estos principios éticos.

2. PRINCIPIOS ÉTICOS

Hoy en día (Simón, 1995) se reconocen como principios éticos que afectan toda investigación con seres humanos los siguientes: (1) *El principio de relevancia y solidez*

científica, que establece que toda experimentación humana debe estar dirigida a contestar una pregunta relevante y debe tener un diseño correcto en todos sus apartados metodológicos; (2) *El principio de autonomía*, que establece el derecho individual a decidir y regular el propio destino, requiere el consentimiento informado y libre ante cualquier intervención en nuestro organismo; (3) *Los principios de beneficencia y de no maleficencia*, que imponen la obligación de aplicar únicamente tratamientos que tengan potencial positivo y no dejar de aplicar terapias cuya carencia pueda provocar secuelas irreversibles; (4) *El principio de igualdad* o de justicia distributiva, que requiere que la experimentación se base proporcionalmente en todas las capas sociales; finalmente, también aplica (5) *El principio de confidencialidad*, común a todo trabajo estadístico (García Benavides 1988, Bacaria Martrus 1993), que requiere respetar el anonimato del paciente durante todo el proceso de los datos, pero especialmente en la publicación de los mismos.

Estos principios pueden competir entre sí (García Alonso 1994). Por ejemplo, el principio de autonomía, al imponer la participación voluntaria, desaconseja la experimentación con reclusos, que no pueden decidir libremente, por lo que atenta contra los principios de igualdad –al no soportar esta subpoblación el peso de la investigación– y de beneficencia –al no poder acceder a los hipotéticos efectos de un nuevo tratamiento. Nótese también que el principio de autonomía, para ser ejercido propiamente, presupone mantener la claridad mental en el difícil momento de conocer la enfermedad. Finalmente, hay que decir que el conflicto entre los principios de beneficencia y autonomía es más general y escapa a los límites del Ensayo Clínico. Por ejemplo, cuando la autoridad judicial impone el empleo de transfusiones sanguíneas en comunidades religiosas que las rechazan, está priorizando los principios de beneficencia y de no maleficencia sobre el de autonomía.

Sobre el nivel de seguimiento de estos principios existe disparidad de opiniones. Mientras que De Abajo et al. (1989) aconsejan incluso a los comités de ética inspeccionar si los pacientes reconocen haber firmado el consentimiento informado (Gill y Baber, 1995), en cambio, informan de su cumplimiento en las compañías farmacéuticas con sede en el Reino Unido.

3. PAPEL ÉTICO DEL ESTADÍSTICO

Según la división de responsabilidades de Deming (1965, 1972), es el profesional sanitario o el experto en Ciencias de la Vida quién debe tomar la iniciativa en garantizar el respeto a estos principios, aunque ello no libera al estadístico de su obligación moral de proteger al participante «as far as possible, against potentially harmful effects» (punto 4.4. del código deontológico del ISI).

En nuestra opinión, el estadístico debe liderar la vigilancia de los conflictos éticos en los apartados metodológicos.

En primer lugar, garantizando que el diseño y análisis propuestos permitirán alcanzar el objetivo del estudio.

En segundo lugar, minimizando el «coste» para los pacientes actuales. Así, dentro del marco de la asignación aleatoria, la investigación estadística ha ofrecido aportaciones metodológicas relevantes para aligerar la presión sobre los participantes en el estudio: desde los procedimientos secuenciales —que permiten interrumpir tempranamente el estudio si el grado de evidencia acumulada lo aconseja—, a los diseños de asignación aleatoria dinámica —que aumentan la probabilidad de pertenecer al grupo que obtiene mejores resultados—, pasando por los diseños $n = 1$ con intercambio del tratamiento —que permiten establecer la pauta terapéutica para cada paciente. Como muy bien recuerda Pocock (1993), se debe ser muy prudente en el uso de estas alternativas —a menudo mal recibidas por la comunidad médica— que pueden resultar en una pérdida de la credibilidad del estudio, haciéndolo, a la postre, inútil para su objetivo final: permitir cambiar los hábitos terapéuticos cuando corresponda.

En tercer lugar, y con un papel más próximo al de la actividad notarial, el estadístico debe garantizar la credibilidad en las conclusiones alcanzadas. A un primer nivel ello implica planificar a ciegas y con detalle todo el plan de análisis estadístico, salvando —con la ayuda de toda la información pre-experimental— las dificultades inherentes al cumplimiento de las premisas de los modelos. A un segundo nivel, implica que el estadístico debe colaborar, con el resto del equipo, en la búsqueda de fraude científico. Mike Collins (1993) aconseja levantar la voz de alarma ante las siguientes circunstancias: ausencia casi absoluta de *missing* («datos demasiado buenos»), falta de patrón regular en el ritmo de inclusión de pacientes, menor variabilidad de la esperada, mayor efecto del esperado, sobrepresencia de ciertos números (3, 7,...) y relaciones no previsibles entre variables.

En cuarto lugar, creemos que es papel ético del estadístico potenciar el desarrollo de procedimientos científicos rigurosos que no exijan la asignación aleatoria. En el terreno de la Epidemiología, la asignación aleatoria es muchas veces imposible y no por ello dejan de inferir relaciones de causa-efecto. Tomemos por ejemplo el caso del tabaco, donde es impensable un Ensayo Clínico con asignación aleatoria al grupo fumador y al grupo control. Cuando Fisher (1959), al criticar los primeros estudios observacionales sobre el tabaco y el cáncer de pulmón, apuntaba que un posible condicionante genético podría originar la relación entre ambas variables, Hill —que había sido pionero en la introducción de la asignación aleatoria en el ensayo clínico— acabó proponiendo (1965) una serie de contrastes alternativos que permitían decantar el peso de la evidencia hacia la relación causal.

A otro nivel, Donald Rubin (1974), en el entorno de las ciencias del comportamiento y desde una perspectiva próxima a los planteamientos bayesianos, define la asignación ignorante del tratamiento como aquella situación en la que la respuesta potencial (previa al efecto del tratamiento en estudio) es la misma en los grupos estudiados. Así, caso de observar diferencias en la respuesta final —y de mantenerse el equilibrio entre los grupos—, podrían ser atribuidas al tratamiento en estudio. Es decir, aún existiendo diferencias en la distribución de ciertas variables que influyen en la respuesta, sus efectos podrían compensarse mutuamente, de forma que haya equilibrio en la respuesta potencial. Para poner a prueba esta comparabilidad de los grupos se ha propuesto que un comité de expertos intente «adivinar» el grupo de tratamiento al que pertenece cada caso. Nótese que si la decisión de asignar un tratamiento u otro se ha adoptado mediante algún criterio, este comité podría adivinar el grupo en el que ha sido incluido cada caso. Así, cruzando ambas variables (grupo real y clasificación de los expertos) pondríamos a prueba, de forma indirecta, la asignación ignorante de Rubin. A pesar de sus indudables ventajas éticas y de haber sido descrita en 1974, hasta donde nosotros sabemos, este planteamiento no ha sido ni aplicado ni tan sólo discutido en el terreno de los ensayos clínicos. Remitimos al lector interesado a referencias estadísticas sobre el establecimiento de causalidad (Holland, 1986; Stone, 1993; Senn, 1994) o epidemiológicas sobre comparabilidad de los grupos (Greenland, 1986; Mickey, 1989; Greenland, 1996).

4. RECAPITULACIÓN

Así pues, queremos repetir que, conscientes de las implicaciones éticas que tiene la aplicación del diseño experimental en las Ciencias de la Salud, debemos, siguiendo el ejemplo de Bradford Hill: (1) utilizar el diseño experimental para dilucidar solamente aquellas cuestiones que no pueden ser esclarecidas por otro método, y (2) estimular a nuestros compañeros, los estadísticos teóricos, en el desarrollo de nuevas metodologías que, como la de Rubin, permitan evolucionar hacia procedimientos de similar validez científica pero con menores tensiones éticas.

Finalmente, y parafraseando a Deming, dado que la sola presencia del estadístico en la tabulación de los datos no garantiza la validez científica del experimento, es nuestra obligación incorporarnos de forma temprana en estos estudios. A pesar de lo extendido y aceptado de todos estos principios e incluso de la necesaria presencia del estadístico (Ricoy, 1992), sorprende la ausencia de estadísticos profesionales en muchos organismos con responsabilidad en la autorización de Ensayos Clínicos. A diferencia de sus homólogos americanos (*Food and Drug Administration*) o europeos (*Medicines Community Agency*), que cuentan con conocidos estadísticos como John Lewis o Robert O'Neill, en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, no nos consta la existencia de estadísticos oficiales. Asimismo,

no es obligatoria la presencia de un estadístico en los extensos Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC) que deben autorizar previamente cualquier Ensayo Clínico (Dal Ré, 1995; Carné, 1997). Mientras que la reglamentación anterior (Orden 3/8/1982 por la que se desarrollaba el R.D. 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos) especificaba que uno de los miembros permanentes u obligatorios del CEIC debía ser «un bioestadista (sic) o persona que posea amplios conocimientos en Bioestadística», la normativa actual (Ley 25/1990 del Medicamento de 20/12/90, y R.D. 561/1993 de 16/4/93 que desarrolla el título III de Ensayos Clínicos), extensa en cuanto a los colectivos profesionales representados, no menciona al estadístico. A pesar de que ha fijado sus objetivos en, por este orden, «ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto».

Dada nuestra obligación ética de garantizar la calidad de los estudios antes de ser iniciados, debemos utilizar nuestra influencia para acelerar el proceso de incorporación de los estadísticos a todos estos comités y organismos. No debe olvidarse que nunca será ética cualquier investigación en humanos que no optimice sus planteamientos metodológicos, de forma que los pacientes futuros puedan realmente beneficiarse del esfuerzo que se solicita a los pacientes actuales.

5. AGRADECIMIENTO

A un revisor anónimo que, entre otras sugerencias, remarcó la presencia del estadístico en la legislación previa de los comités de ética.

6. REFERENCIAS

- [1] **Bacaria-Martus, J.** (1993). «El secret estadístic: contingut jurídic». *Qüestió*, **17**, 405-412.
- [2] **Carné, X.** (1997). «Dos años de comités éticos de investigación clínica». *Investigación Clínica y Bioética*, **20**, 13-15.
- [3] **Collins, M., Piper, D. and Thomas, P.** (1993). «The detection of fraud in Medical research: the role of statistics». *PSI newsletter*, 18-22.
- [4] **Dal-Ré, R.** (1995). «Comités éticos de investigación clínica: algo más que el cambio de nombre». *Med. Clin. (Barc.)*, **105**, 580-582.
- [5] **De Abajo, F., J, Serrano-Castro, M.A., Galende, I. y Tristán, C.** (1989). «El consentimiento informado y los comités de Ensayos Clínicos». *Med. Clin. (Barc.)*, **93**, 801.

- [6] **Deming, W.E.** (1965). «Principles of professional statistical practice». *Annals of Mathematical Statistics*, **36**, 1883-1990.
- [7] **Deming, W.E.** (1972). «Code of professional conduct». *Int. Statistical Rev.*, **40**, 215-219.
- [8] **Fisher R.A.** (1959). *Smoking and the cancer controversy*. Oliver and Boyd, Edinburgh.
- [9] **García-Alonso, F.** (1994). «Los principios básicos de la bioética». *Investigación Clínica y Bioética*, 5-6.
- [10] **García-Benavides, F.** (1988). «El secreto estadístico y la investigación sanitaria: un delicado, pero necesario, himeneo». *Gaceta Sanitaria*, **8**, 221-223.
- [11] **Gilder, S.** (1964). «World medical association Meets in Helsinki». *B.M.J.*, 299-300.
- [12] **Gill, L.S.** and **Baber, N.S.** (1995). «Ethical and scientific review procedures in the pharmaceutical industry: a survey of 12 British-based companies». *Pharm. Med.*, **9**, 11-20.
- [13] **Greenland, S.** and **Robins J.M.** (1986). «Identifiability, exchangeability and epidemiological confounding». *Int. J. Epidemiol*, **15**, 413-419.
- [14] **Greenlan S.** (1996). «Absence of confounding does not correspond to collapsibility of the rate ratio or rate difference». *Epidemiology*, **7**, 498-501.
- [15] **Hill, A.B.** (1963). «Medical ethics and controlled trials». *B.M.J.*, 1043-1049.
- [16] **Hill, A.B.** (1965). «The environment and disease: association or causation?» *Proc. R. Soc. Med.*, **58**, 295-303.
- [17] **Holland, P.W.** (1986). «Statistics and causal inference (with comments and rejoinder)». *J.A.S.A.*, **81**, 945-970.
- [18] **International Statistical Institute** (1993). «Declaration on Professional Ethics». *Qüestió*, **17**, **3**, 373-403.
- [19] **Medical Research Council** (1948). «Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis». *B.M.J.*, **ii**, 769-782.
- [20] **Mickey R.M.** and **Greenlan S.** (1989). «The impact of confounder selection criteria on effect estimation». *Am. J. Epidemiol*, **129**, 125-137.
- [21] **Pocock, S.J.** (1993). «Statistical ethical issues in monitoring clinical trials». *Stat. in Med.*, **12**, 1459-1469.
- [22] **Ricoy, J.C.** (1992). «Ética y política científica». *Med. Clin. (Barc.)*, **98**, 423-426.

- [23] **Rubin, D.B.** (1974). «Estimating causal effects of treatment in randomized and non randomized studies». *J. Educ. Psychol.*, **66**, 688-701.
- [24] **Senn, S.** (1994). «Fisher's game with the devil». *Stat. in Med.*, **13**, 217-230.
- [25] **Simón Lorda, P.** y **Barrio Cantalejo, I.M.** (1995). «Un marco histórico para una nueva disciplina: la bioética». *Med. Clin. (Barc.)*, **105**, 583-597.
- [26] **Stone R.** (1993). «The assumptions on which causal inference rest». *J.R. Statist. Soc. B*, **55**, 455-466.

ENGLISH SUMMARY

STATISTICAL ETHICAL ISSUES IN HUMAN EXPERIMENTATION

ERIK COBO

Universitat Politècnica de Catalunya*

In this paper I seek to highlight, by looking at the ethics behind any human experiment, the significant role that the statistician plays in the research and development of any new therapy. I discuss the conflicts between human rights and the scientific principles that guide clinical trials, and also the desire for progress in methodological developments in order to diminish this conflict. I also point out that in the Spanish regulation of clinical trials, the statistician is not a compulsory member of the scientific and ethical committee who authorise clinical trials.

Keywords: Clinical trials, ethics, code of conduct, statisticians, causality.

AMS Classification (MSC 2000): 62K99, 92C50

*Erik Cobo. Departament d'Estadística i Investigació Operativa. Secció Informàtica. Universitat Politècnica de Catalunya. Pau Gargallo 5. 08028 Barcelona (Espanya). E-mail: cobo@eio.upc.es

–Received June 1998.

–Accepted November 1998.

There are at least five ethical principles (Simón 1995; García Benavides 1988, Bacaria Martrus 1993) to be considered when planning clinical trials.

- (1) The *scientific relevance and correctness* principle says that any human experimentation should be devoted to answering a relevant scientific question using an appropriate methodology.
- (2) The *autonomy* principle expresses the individual human right to decide his/her own destiny, which involves written and informed consent to any intervention in his/her body.
- (3) The *beneficence and non-maleficence* principle make it compulsory to give only treatments with a positive effect on the body and not interrupt therapies whose absence may have irreversible negative effects.
- (4) The *equality* principle of distributive justice requires experimentation to be done proportionally in all social strata.
- (5) The *confidentiality* principle, common to any gathering of human data, also applies to experimentation.

There are natural clashes between these principles (García Alonso 1994). For example, the autonomy principle precludes experimentation on convicts since they are not free to decide. Therefore, this population cannot receive the benefits of new therapies, as the beneficence principle demands.

Stuart Pocock (1993) defined ethical conflict in clinical trials as «the balance between the patients within the trial –that is, the individual ethics of randomising the next patient– and the longer term interest of obtaining reliable conclusions on sufficient data –that is, the collective ethics of making appropriate treatment policies for future patients». Following Deming's division of responsibilities between the substantive and the statistical aspects of a study (1965, 1972), I believe the statistician should deal with the ethical conflicts in the methodological part of the study.

First, the scientific issue should be addressed by an assessment of the planned design and analysis. Second, the human cost to the patients enrolled in the trial should be minimised, which involves the statistician seeking the «best» design for these patients. Sequential trials, dynamic allocation of patients, n –of– 1 trials, and other methodological alternatives should be studied and applied if possible. Third, the statistician should assess the credibility of the trial results since the only ethical argument for initiating a human experiment is to improve the scientific knowledge to be employed in future patients. Therefore, the statistician should plan quality checks of data and the robustness of the conclusion to any protocol violation, as well as to the planned analysis and its

assumptions. Fourth, I think the statistician should encourage the research and development of new methodologies which would potentially diminish the ethical conflict. Are there alternatives to randomisation? We should always remember that, although there are no randomised clinical trials on the topic, there is no doubt today about the harmful effect of tobacco. By randomising we establish exchangeability (Greenland and Robins 1986) –that is, that the expected value of our estimated causal effect would be the same if the new treatment were given to the other group– but there are alternative assumptions allowing us to make causal inference (Stone 1993). In the field of social science, Rubin proposed the «ignorant treatment assignment» (1974) as the necessary assumption to make causal inferences in the observational context.

Finally, I advocate early incorporation of the statistician into the scientific team, since «the statistician has no magic touch by which he may come in at the stage of tabulation and make something of nothing» (Deming 1965). Whereas the former Spanish medical law (*Order 3/8/1982 developing Royal Decree 944/1978 on clinical trials on humans*) required a member of the ethical committee to be an expert in statistics, the new law (*Law 25/1990 on Medicaments of 20/12/90, and Royal Decree 561/1993 of 16/4/93, which develops the law's Section III on clinical trials*) concerning the ethical committee which «should weigh up all the methodological, ethical and legal views of the proposal» requires the presence of a large number of different professionals, yet say nothing about statisticians. As it is our ethical responsibility to guarantee the quality of a study before it begins, we should ask for the early incorporation of the statistician into any committee or organisation dealing with human experimentation.