

Serie Publicaciones - 2003
Programa Regional de Bioética
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud

PAUTAS ÉTICAS DE INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS: NUEVAS PERSPECTIVAS

Fernando Lolas S.

Álvaro Quezada S.

Editores



Organización Panamericana de la Salud



Organización Mundial de la Salud

Serie Publicaciones - 2003
Programa Regional de Bioética
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud



PAUTAS ÉTICAS DE INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS: NUEVAS PERSPECTIVAS

Fernando Lolas S.

Álvaro Quezada S.

Editores



PROGRAMA REGIONAL DE BIOÉTICA OPS/OMS

El Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) fue establecido en 1994, en Santiago de Chile, mediante un convenio con el Gobierno de Chile y la Universidad de Chile.

Es un programa técnico, cuya misión es colaborar con entidades públicas y privadas en el desarrollo y la aplicación de conceptos y procedimientos para la sustentabilidad ética de decisiones relativas a la investigación científica, la capacitación técnica, la formación profesional, el cuidado de la salud y la formulación de políticas sanitarias, sectoriales e intersectoriales.

El Programa Regional de Bioética constituye una respuesta institucional al desafío de derivar resultados éticamente sustentables de la investigación tecnocientífica y sus aplicaciones al campo sanitario. La bioética examina temas de ética de las profesiones de la salud en una perspectiva abierta al diálogo, al pluralismo y a la integración de certidumbres morales. Se trata de un campo interdisciplinario vinculado al bienestar humano, el avance tecnocientífico y la preservación del ambiente.

NOTA: *Esta serie de documentos técnicos es producida por el Programa Regional de Bioética OPS/OMS con el propósito de diseminar información y estimular la discusión acerca de temas de interés en bioética.*

Las opiniones expresadas en estos documentos son de responsabilidad exclusiva de los autores y no deben atribuirse a la Organización Panamericana de la Salud.

El material incluido en esta publicación puede ser citado o reproducido sin restricciones, con la condición de que se mencione la fuente y el número de referencia.

Serie Publicaciones 2003

La presente edición corresponde a una ampliación y reformulación del libro
Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional,
publicado en esta misma serie el año 1999.

N° de Inscripción 132.202

ISBN 956-7938-04-0

Se terminó de imprimir esta edición de 1.000 ejemplares
en Gráfica Imprecom Ltda., en el mes de mayo de 2003

Programa Regional de Bioética OPS/OMS

<http://www.bioetica.ops-oms.org/>

bioetica@chi.ops-oms.org

Av. Providencia 1017, Piso 7, Providencia

Casilla 27141, Correo 27, Santiago, Chile

Fono: (56-2) 236-0330 / Fax: (56-2) 346-7219

IMPRESO EN CHILE

CONTENIDOS

| | Página |
|---|---------------|
| • Prólogo. <i>Fernando Lolas Stepke</i> | 5 |
| • Introducción. <i>George A. O. Alleyne</i> | 9 |
| • Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. | 15 |
| • Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo. <i>Jorge Luis Manzini</i> | 21 |
| • Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002: Antecedentes; Introducción; Instrumentos y Pautas Internacionales; Principios Éticos Generales; Preámbulo. | 35 |
| • El consentimiento informado en el uso de muestras biológicas humanas y de registros médicos. Comentario a las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002. <i>Eduardo Rodríguez Yunta</i> | 45 |
| • Elección de control en ensayos clínicos. El problema ético del uso de placebo. Comentario a las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002. <i>Eduardo Rodríguez Yunta</i> | 55 |
| • Aspectos éticos de la investigación biomédica. Conceptos frecuentes en las normas escritas. <i>Fernando Lolas Stepke</i> | 65 |
| • Algunas reflexiones personales sobre la participación de la OPS en temas de bioética. <i>James F. Drane</i> | 71 |
| • ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. <i>Ezekiel Emanuel</i> | 83 |

- **Investigación colaborativa internacional: acontecimientos recientes.** 97
Ruth Macklin
- **Investigación en sujetos humanos: implicancias lógicas, históricas y éticas.** 111
Diego Gracia Guillén
- **La investigación en sujetos humanos: poblaciones vulnerables.** 129
Julio Arboleda-Florez
- **Bioética de la experimentación humana. Experiencia de la Escuela Latinoamericana de Bioética (ELABE).** 143
José Alberto Mainetti

PRÓLOGO

BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRA SUJETOS HUMANOS BALANCE Y PERSPECTIVAS

Fernando Lolas Stepke¹

Pocas veces es necesario reeditar textos de naturaleza técnica. La rápida obsolescencia de los datos, la mutación permanente de los procedimientos, los énfasis diversos de la teoría impiden la permanencia. Obligan a una permanente reformulación de contenidos, expresiones y objetivos. Por ese motivo, la reedición parcial de algunos artículos originalmente publicados en versión bilingüe en 1999, merece una breve explicación.

Investigación en sujetos humanos: Experiencia Internacional (Alberto Pellegrini & Ruth Maklin, editores, 1999, ISBN 956-7938-00-8) fue el primer volumen producto de las reuniones del Comité Asesor Internacional en Bioética que el entonces Director de OPS, Dr George Alleyne, había nombrado para prestar asesoría y consejo en los trabajos del Programa Regional de Bioética que la Organización estableciera en 1994. Las reuniones de este cuerpo consultivo, cuyos integrantes se renuevan cada dos años, han generado otros dos libros: *Bioética y cuidado de la salud. Equidad, calidad, derechos*, en el año 2000 (ISBN 956-7938-01-6) e *Interfaces between bioethics and the empirical social sciences*, en el 2002 (ISBN 956-7938-02-4). Los integrantes del Comité Asesor, junto con opinar sobre los lineamientos generales del trabajo del Programa Regional, ofrecen a la comunidad académica su autorizada opinión sobre temas de interés. Todas las publicaciones han gozado de amplia aceptación y algunos de sus artículos constituyen lectura en cursos y programas de perfeccionamiento.

La decisión de reeditar parcialmente el texto de 1999 deriva de la demanda por su contenido. A pesar de difundirse ampliamente la versión electrónica y de autorizar el empleo de fotocopias para fines docentes, la preparación de un número adicional de ejemplares en lengua española se justifica por el acceso limitado a la edición previa en algunos sectores y por la conveniencia de situar el trabajo del Programa Regional en el nuevo contexto producido desde su aparición. La presente edición testimonia algunas importantes mutaciones acaecidas en la Región de las Américas y el Caribe en estos últimos años. Hemos substituído algunos trabajos aparecidos en la de 1999 e incorporado otros textos que enriquecen el libro original sin desnaturalizar su carácter. En este sentido, cabe señalar aquellos dedicados a la revisión de la Declaración de Helsinki producida en Edinburgo en el año 2000 y los relacionados con las Pautas Internacionales CIOMS del año 2002.

¹ Director del Programa Regional de Bioética, OPS/OMS, Santiago de Chile.

Muchos autores del volumen de 1999, cumplido ya su período, han dejado de pertenecer al Comité Asesor Internacional en Bioética de OPS aunque continúan brindando su consejo y apoyo a las actividades del Programa Regional. El reemplazo periódico de parte de los miembros del Comité Asesor permite perspectivas diferentes y cambiantes. La invitación a integrarlo se basa en la competencia individual en temas que constituyen el cometido del Programa Regional. La necesidad de una armónica integración con tradiciones maduras y la rigurosidad académica imprescindible en una empresa de este tipo no precisan explicación. Los miembros del Comité siempre han sido invitados considerando sólo la excelencia de sus trabajos y su deseo de colaborar, independientemente de la procedencia geográfica, la adscripción institucional o su lengua nativa. Progresivamente, como cabía esperar, el número de miembros procedentes de la Región de América Latina y el Caribe se ha incrementado. Si bien originalmente se pensó que hubiera dos grupos asesores, uno reservado a académicos de la Región y otro compuesto por miembros “extrarregionales”, esta idea fue desechada a favor de un solo cuerpo asesor, cuyo número de integrantes se ha ampliado a doce e incluye tanto latinoamericanos y caribeños como estadounidenses y europeos.

Otras actividades editoriales del Programa Regional de Bioética.

Desde la edición del volumen de 1999, el Programa Regional ha ampliado considerablemente sus actividades editoriales. Especial mención debe hacerse de la revista ACTA BIOETHICA, continuadora de los “Cuadernos del Programa Regional de Bioética”, con dos números monográficos por año. Hasta ahora han aparecido ediciones destinadas a *Cuidados Paliativos y Bioética*, *Perspectivas Bioéticas y Publicaciones Biomédicas*, *Envejecimiento y Calidad de Vida*, *Nocividad Ambiental y Alimentaria*, *Debate Ético y Ciencias Sociales*, *Derecho y Bioética*. Todos estos volúmenes se encuentran a disposición de los interesados en el sitio www.bioetica.ops-oms.org o pueden ser solicitados al Programa Regional. Acta Bioethica (ISSN 0717-5906) publica artículos evaluados por pares y se identifica en términos de una secuencia que incluye la publicación a la que reemplazó. Se encuentra en su año IX en el 2003.

Asimismo, se ha continuado con la publicación del Boletín “**Bioética Informa**”, que destaca las actividades desarrolladas en los distintos países y da cuenta de noticias relevantes. Su versión electrónica está también disponible en el sitio indicado y su conjunto representa una valiosa crónica de los acontecimientos bioéticos de la Región de las Américas y el Caribe.

Las labores docentes de las instituciones académicas del continente han recibido sustantivo apoyo de estas publicaciones y de otras que, sin ser producidas por el Programa Regional, han sido apoyadas por éste o difundidas con su concurso. Entre ellas, publicaciones técnicas de OPS como *Bioética: Temas y Perspectivas* (Publicación Técnica 527, reimpresa varias veces), *El cuidado del enfermo terminal*, de James Drane (Publicación Técnica 573, útil en la enseñanza), *La salud y los derechos humanos, aspectos éticos y morales* (Publicación Científica 574). Otros libros, de carácter más general, también han sido distribuidos por el Programa Regional cumpliendo así una de sus misiones fundamentales, relacionada con la difusión de información y conocimiento.

En un plano de divulgación general, el Programa Regional -en conjunto con el Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile, que es parte de su organización- ha difundido los libros de “comics” o historietas ilustradas *Viajeros Virtuales* y *Entretecho*, preparados por equipos de profesionales con el fin de difundir los procedimientos y los principios de la bioética entre jóvenes y adolescentes. Estas publicaciones han demandado estudios sobre didáctica de las ciencias y la ética en el medio escolar y se han usado en varios países hispanohablantes de la Región. El segundo de ellos -*Entretecho*- aborda temas relacionados con el papel de la ciencia y la medicina en la salud sexual y reproductiva y contó con el apoyo parcial de la Fundación Ford, de Estados Unidos.

La investigación que involucra sujetos humanos. Nuevos escenarios.

Lejos de disminuir el interés por el tema de este libro, estos cuatro años han aumentado su importancia. Hemos presenciado importantes debates sobre temas tradicionales en ética de la investigación científica, como el consentimiento informado y el uso de placebo. Se han producido discusiones sobre conflictos de interés, beneficios para las comunidades en las cuales se realizan estudios, acceso equitativo a riesgos y beneficios, tensiones entre países desarrollados y países de recursos escasos, legislaciones adecuadas y protección de la confidencialidad de información individual y colectiva. La Declaración de Helsinki vio revisado su lenguaje y contenidos en el año 2000, dando conclusión pasajera -pero no término- a debates substantivos sobre las relaciones entre la industria y la ciencia. Las pautas éticas del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) fueron actualizadas en el año 2002 y el Programa Regional de OPS asumió la tarea de verterlas al español y publicarlas. Tanto la National Bioethics Advisory Commission de Estados Unidos como el Nuffield Council on Bioethics del Reino Unido han publicado documentos sobre la investigación con sujetos humanos y la investigación científica en países de menor desarrollo relativo. La explosión de interés en la genómica y la proteómica, como asimismo la epidemia VIH/SIDA, han dado origen a nuevos documentos, regulaciones y normativas, procedentes tanto de organizaciones internacionales como de agencias y grupos especializados. Algunas legislaciones han regulado con mayor rigor los estudios sobre células troncales, embriones humanos, técnicas de clonación y uso de muestras y especímenes de procedencia humana. Se han reavivado debates sobre materias atinentes a la reproducción y a los límites de la vida humana. No cabe dudar que el entorno institucional, político y cultural de lo que llamamos investigación científica es altamente sensible a mutaciones sociales y a las transformaciones del poder. Por ello, éste nunca dejará de ser un tema de singular prioridad para la bioética latinoamericana.

En los últimos años, la investigación científica biomédica y social, en sus dimensiones bioéticas, ha recibido un sostenido examen en los *Foros Globales sobre Ética de la Investigación* promovidos por el Fogarty International Center de los National Institutes of Health de Estados Unidos, el Wellcome Trust del Reino Unido, la Organización Mundial de la Salud, el Medical Research Council de Gran Bretaña y, ciertamente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través del Programa Regional de Bioética. La última versión de esta reunión internacional, realizada en Brasilia en octubre de 2002, formó parte de los eventos conmemorativos de los cien años de OPS y congregó a expertos de los

cinco continentes. Estos foros han realzado la tesis de que, si bien indispensables, no son los instrumentos normativos ni las pautas internacionales garantías de una investigación responsable y respetuosa de la dignidad humana. Puede decirse que son condiciones necesarias mas no suficientes. Mientras la educación de los investigadores continúe influida por intereses a veces ni siquiera identificados o conscientes (la carrera científica, el incentivo económico, la competencia por premios), toda norma escrita carece de valor perdurable. A menudo ocurre que tales textos surgen en respuesta a situaciones específicas que al cabo de algún tiempo dejan de ser relevantes. También sucede que son documentos aspiracionales, que describen lo deseable o ideal, a veces imposible de obtener. En ocasiones, en su redacción participan personas ajenas al oficio de investigar en medicina y ciencias, las cuales, al no haber estado enfrentadas a los dilemas propios de ese trabajo, asumen posturas rígidas o defienden intereses irreales. La conclusión que se impone es que el movimiento por la constitución ética del trabajo científico ha de ser parte del corpus mismo de la ciencia y no un agregado foráneo y extemporáneo. Han de ser los científicos quienes reasuman la responsabilidad de autorregular sus estudios a la luz de los progresos en la conciencia moral de la sociedad. Y han de ser ellos quienes, inspirados por el diálogo, sepan debatir con la sociedad general y sus representantes sobre aquellos dilemas que el progreso plantea. La significativa escisión entre expertos y profanos nunca es más nociva que cuando se trata de valorar impactos y consecuencias. Pues si bien la socialización de los científicos les informa de lo que es apropiado y correcto según las reglas del buen arte (*lege artis*), pocas veces les señala lo que es apropiado según el uso social (*lege societatis*). Así, la philo-tecknía, amor que es don y vocación de quienes generan conocimiento generalizable y válido, se complementa con la *philo-anthropía*, ese amor al prójimo que humaniza la tarea investigativa, la hace fruto maduro de la solidaridad y le da el sentido emancipatorio que exige la justicia distributiva. No debe desconocerse, ni menospreciarse, la *auto-philía*, el amor a sí mismo y el orgullo por la tarea bien hecha que siempre acompañan a la ciencia madura y a la investigación con significado social, aquella que no se valora sólo porque es útil o económicamente rentable sino también, y primordialmente, porque transforma positivamente las personas y sus comunidades.

No basta tampoco las admoniciones e instructivos sobre cómo formar y mantener comités de revisión ética de la investigación si no se acompañan de la profunda convicción de que estas instituciones sociales se justifican como eslabones de procesos sociales que legitiman prácticas. La aceptación automática y ritual de consejos e instructivos, tan corriente en las comunidades nacientes de científicos, aunque sirva al propósito de no transgredir la buena práctica o desconocer la ley, no significa progreso ético sino simplemente imitación de usos. La tentación del “legalismo”, que reduce a mera aplicación de la ley lo que debiera ser fruto de auténtica convicción, aunque parezca ofrecer la garantía de la objetividad, no inspira la confianza que exige desarrollo éticamente sostenible de la actividad científica.

Este volumen mantiene la intención de aquel que revitaliza y continúa: brindar perspectivas sobre la ética de la investigación con sujetos humanos, colaborar en la tarea de difundir documentos y principios e influir sobre la calidad de la atención sanitaria de los países de América Latina y el Caribe.

INTRODUCCIÓN

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL EN BIOÉTICA

*George A.O. Alleyne**

Quisiera darles la más cordial bienvenida a todos ustedes a este Comité Asesor Internacional en Bioética, que se ha planificado hace mucho tiempo. Tenemos grandes expectativas en este Comité. Desde luego este no es el primer Comité que asesora a la Organización Panamericana de la Salud en Bioética. Me recuerdo muy bien estar sentado aquí mismo durante la primera sesión que tuvimos hace muchos años para definir la actuación del Programa y las direcciones originales del Programa Regional.

Este Comité se reúne en un momento muy diferente, el Programa ha avanzado mucho y ha logrado ser mucho mejor reconocido en las Américas. Siempre he otorgado el crédito a quienes pensaron en tal programa en la OPS: el Dr. Carlyle Guerra de Macedo, Director de OPS en ese momento; personas como Hernán Fuenzalida; el profesor James Drane; el profesor Diego Gracia; Susan Connor; y desde luego Julio Montt, quien fue el primer Director del Programa de Bioética. Pienso que les debemos mucho y ellos pueden estar satisfechos de que el Programa haya llegado a esta etapa particular. Pienso, sin embargo, que los cambios ocurridos en el transcurso de los años han hecho necesario replantear nuestra actuación, dónde estamos y hacia dónde vamos con esta disciplina que ha crecido tanto.

En primer lugar, quisiera hacer algunas observaciones sobre la función de un Comité Asesor y lo que espero de ustedes. Quisiera que comenten sobre el trabajo técnico del Programa y que nos aporten su pericia reconocida en este campo. Sus observaciones serán de valor inapreciable. Pero, a fin de que el Comité asesore al Director, tomaré muy seriamente sus consejos y consideraré cuáles aspectos son aplicables en el contexto de la OPS de hoy. Tendré que sopesar su asesoramiento en el contexto de las otras exigencias de la cooperación técnica, pero esto no reduce en ninguna forma la importancia que le doy a su asesoramiento. Desde luego, siempre hay algún grado de interés propio en una organización en cuanto a los Comités Asesores compuestos de personas con la reputación que tienen ustedes. Su presencia y voluntad le otorga un lustre especial al trabajo de la Organización y por eso les estoy tan agradecido. Señalo muy abiertamente que usaremos su buena voluntad y sus

* Al momento de la primera edición de este libro, "Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional", el Dr. George A.O. Alleyne ocupaba el cargo de Director de la Organización Panamericana de la Salud y, en calidad de tal, escribió la introducción del mismo. El sentido de incluir su aporte en esta nueva publicación sobre Investigación en Sujetos Humanos, es recoger sus valiosas observaciones acerca del rol activo de la OPS en todas las iniciativas de naturaleza bioética, particularmente las emprendidas por el Programa Regional.

buenos nombres para agregarle peso a nuestros programas y a nuestras propuestas. Espero que las sesiones formales del Comité nos dejen ocupar una parte de su tiempo para formular observaciones sobre aquellos asuntos respecto a los que les solicitaremos ayuda. Según oirán hoy, el Programa Regional no es grande y necesitamos mucha ayuda para cubrir un área tan vasta como ésta.

Sería precipitado de mí, si no arrogante, tratar de aconsejar en esta área particular a un Comité que se supone me va a asesorar a mí o entrar en cualquier profundidad en el campo con un Comité que tiene algunas de las mentes más finas en el campo de la bioética. Confieso, sin embargo, que habiendo mirado anoche lo que el profesor Drane preparó para presentar hoy día, cambié completamente el tono de lo que iba a decir. Entonces, estas reflexiones son más de mi historia personal y quizás expliquen los tipos de decisiones que he tomado con respecto al Programa. Para los que puedan cuestionar esto, déjenme recordar uno de mis aforismos favoritos. Hegel en la Filosofía del Derecho señaló, “no necesitamos ser zapateros para saber si nos caben los zapatos, y de la misma forma, tampoco necesitamos ser profesionales para adquirir conocimiento sobre asuntos del interés universal”. Así es que si ustedes me acusan de ser impertinente, espero que recuerden a Hegel.

Quisiera reflexionar sobre el crecimiento y desarrollo de mi propio interés en este campo particular. Cuando ejercía como un médico académico, formando estudiantes de medicina, dediqué una considerable porción de mi vida a la investigación. Enseñé los principios que creía en ese momento y en los que todavía creo. El primer principio es *Primum no nocere* y en verdad nunca podría separar mis principios de investigación de aquellos que apliqué en la práctica clínica. En cierto sentido, cada vez que traté a un paciente era un experimento. Así que cuando discutíamos los protocolos en aquellos primeros días, nunca pensábamos en cosas como el consentimiento informado. Nuestra preocupación principal era que la investigación tratara de responder algunas preguntas importantes y que formulase una hipótesis que pudiera probarse y cuya comprobación, en un sentido popperiano, ayudaría a la causa. En esa época aborrecíamos la investigación que denominábamos de “colección de estampas” o investigación con el solo propósito de recopilar información.

Empecé a pensar más sobre estas cosas cuando me vine a trabajar a este país a principios de los sesenta y empezamos a revisar en nuestro grupo algunos protocolos de investigación que realmente ofendían mis sensibilidades. El tema de diálisis apareció en escena en aquellos días y cómo algunos Comités de Ética tomaban decisiones que me preocupaban sobre quién viviría y decisiones sobre quién moriría.

Me integré como miembro de un comité del Instituto de Medicina, el Comité sobre la Ética de la investigación en los Países en Desarrollo, y me enfrenté con diferencias filosóficas que me separaban de muchos de mis colegas norteamericanos, quienes, a mi parecer, parecían adoptar el dictamen de *caveat emptor*, que el comprador se cuida y que las responsabilidades quedan con los sujetos de investigación. En una de esas reuniones tuve el privilegio de hablar con un médico distinguido, Walsh McDermott, quien me convenció de la necesidad de expandir el concepto de lo que le interesaba al público e incluir la atención del individuo como un asunto de interés público.

Volví a mi país después de esa sesión. Allí se estaba haciendo un ensayo de un medicamento antihipertensivo. Recuerdo que le pedí el consentimiento a un paciente. Él se enojó y me dijo: “¿Usted ha estado tratándome durante tantos años y nunca me ha pedido consentimiento, por qué solicita mi consentimiento ahora? ¿Es que usted ya no confía en mí o que piensa que yo ya no confío en usted?”. Situaciones como esa hicieron que yo me preocupara de la ética de la relación médico-paciente y la de investigador-sujeto.

Tengo la seguridad de que en mis días de estudiante, mi atención se dirigió principalmente al área de la relación de médico-paciente, la ética de la profesión, la ética con que se trata a los individuos. Fue muy posteriormente que llegué a la ética de la relación entre el investigador y el sujeto.

Fue en esa época, aun antes de incorporarme a la OPS, que comencé a formular algunos principios generales propios. El primero fue de que el tipo de investigación menos ética era la que mi jefe de entonces, John Waterlow, llamaba, simplemente, mala investigación. John solía definir la mala investigación como aquella que no planteaba ninguna hipótesis que conduciría a la comprensión de un fenómeno de importancia para la salud humana. Era también mala investigación si no respondía ninguna pregunta significativa, y si estaba tan mal diseñada que nunca produciría una respuesta válida, y el riesgo era de tal magnitud que nunca nos expondríamos a él, ni nosotros mismos ni a nuestros hijos. Aquellos eran los mínimos; ¿se expondrían ustedes mismos o a sus hijos a este experimento? Desde luego, atendiendo al conocimiento moderno pudimos haber errado, pero lo dudo.

En julio pasado volví a visitar mi vieja unidad y nos recordamos de tiempos pasados y de algunos de los experimentos que realizamos sobre nosotros mismos, y me doy cuenta que es un milagro que todavía esté por aquí. En esa época casi me paralizaba el poder del imperativo tecnológico, y el criterio que existía en muchos círculos que si podía hacerse, el hombre intentaría hacerlo. Estaba convencido de que siempre habría personas que desafiarían los aspectos éticos y tratarían por el solo hecho de que fuera posible. Esta campaña tecnológica aun ahora alimenta la arrogancia del hombre por cambiar el orden natural de las cosas, y esto se ve tan claramente en el área de la atención al paciente terminal, si se le puede llamar así, que se ha vuelto tan común.

También llegué a la conclusión de que no hay ningún sustituto para la apreciación cultural, y muchos de los que predicán más fuerte acerca de lo correcto o incorrecto en materia de ética de la atención o la investigación en el mundo en desarrollo, nunca han usado los “pijamas” del pueblo de esas partes del mundo. Ningún problema fundamental relacionado con la vida y la muerte es contextualmente neutral en función de la cultura, el lugar y el tiempo. La mayoría estará de acuerdo conmigo en lo de la cultura y el lugar, especialmente, ya que éstos están tan interrelacionados. He encontrado muy pocos que pueden retrospectivamente ser caritativos en relación a temas de salud que se jugaron en las sociedades marcadas por un claro predominio cultural de un grupo sobre otros, con la noción arraigada de que “ellos” son diferentes de “nosotros” y donde esta noción debe haber condicionado medidas que ahora se consideran inadmisibles. Gran parte de la culpa debe recaer sobre la norma cultural y no sólo sobre los individuos que actuaron. Tanto el individuo como el sistema deben compartir el veto.

He tenido que pensar mucho últimamente en relación al principio de la autonomía, en función del rol cambiante de nuestros Estados en las Américas. El Estado todo benefactor ya no está más con nosotros y estamos viendo el surgimiento de grupos y organizaciones que componen lo que llamamos la sociedad civil. Ya no es sólo el individuo, sino que ahora hay muchos grupos que inciden en casi todo lo que hacemos. Muchos de los postulados y las consideraciones éticas incluyen ahora el hecho de que se debe consultar, no sólo al individuo, no sólo al Estado, sino también a estos grupos.

En un principio, cuando me involucré en la investigación, me costó mucho incorporar el concepto de los “derechos” en relación a la ética médica y la noción de utilidad. Leí acerca de la Libertad de Mill, tal como hacían las personas jóvenes de mi época y anoche volví a leer la parte que me preocupaba. Mill escribió: “considero la utilidad como la atracción máxima de todas las cuestiones éticas”. También señaló: “pero debe ser la utilidad en el sentido más amplio, aquella fundamentada en el interés permanente del hombre como ser progresivo”. En aquellos momentos me atormentaba la naturaleza de aquellos intereses permanentes en salud, y quién determinaría tales intereses.

¿Qué tiene que ver esta odisea personal con el Programa de Bioética de la OPS? He tratado de plantear cómo mi propia historia pudo cambiar mi apreciación del pensamiento y las necesidades de los países, en especial de los países en desarrollo, para la cooperación en el campo de la ética. Primero, debo decirles que el principal enfoque de este Programa es la cooperación técnica con los Estados Miembros, y por lo tanto debe responder a las necesidades de los países. Podemos tener un interés profundo y constante en muchos de los temas que aparecen y amplían cada vez más el espectro de la bioética, pero dados nuestros escasos recursos, debemos concentrarnos en lo relacionado con la cooperación técnica. Debido a mi creencia en la pertinencia contextual a la cual me referí, nuestro trabajo tiene que centrarse en aumentar nuestra capacidad en nuestros países. He cambiado el nombre del Programa, antes era “para América Latina y el Caribe”, y ahora, con el propósito de indicar que es un Programa para las Américas, se llama Programa Regional de Bioética. El Programa no dedicará muchos recursos a los países más desarrollados, pero esperamos incluir a todos los países en la formación de capacidad local y en la reflexión acerca de asuntos éticos. Deseamos “enseñar cómo pescar” en nuestros países en desarrollo. He dejado claro que las áreas principales de concentración serán la formación de capacidad en ética clínica y de investigación. Éstas tienen que ser nuestras principales áreas de cooperación técnica, porque estoy convencido que aquellas áreas son las más débiles en nuestra parte particular del mundo. Mis propias observaciones y la orientación de los expertos han confirmado ese criterio. No le quito importancia a otros campos, y no asumo que no deban seguirse otros temas.

Anoche leí el documento sobre la Bioética y los Derechos Humanos, y la Renovación de Salud Para Todos, del profesor Wikler. En él se refiere al documento seminal de Callahan de 1980 titulado “Un llamado para que la bioética entre a una tercera etapa”. Aquí Callahan hacía un llamado para que la bioética entrase en el campo de la estructura, el financiamiento y la regulación de las profesiones de la salud y de las instituciones de atención de la salud. El profesor Wikler pasa a llamar a una cuarta etapa en la cual asuntos de la salud de la población asumirían importancia crítica. En su visión, la bioética intentará explorar los

determinantes de la salud y las inequidades que los subyacen. Si lo pienso, veo a este Programa contribuyendo al debate y a la conceptualización de esta cuarta etapa. Seguro que el Dr. Lolas les hablará más acerca de la naturaleza de nuestra cooperación técnica y de lo que consideramos sus principales componentes: nuestro hincapié en el trabajo con los países y acerca de cómo hemos tratado de codificar las diversas modalidades de ese trabajo.

Quisiera que hoy y mañana piensen en dos planos: cómo pueden asesorar al Programa en función de la cooperación técnica en áreas específicas y cómo pueden asesorar acerca de la dirección del pensamiento colectivo que debe ocurrir en la Región en áreas importantes que no necesariamente se traducen en cooperación técnica con países.

Reitero que yo he puesto énfasis en dos valores fundamentales para esta Organización. Ellos guiarán nuestro pensamiento durante los próximos cuatro años, si no más: La equidad y el enfoque panamericano. Ambos tienen connotaciones éticas. La noción de la equidad ha preocupado a los filósofos desde hace mucho tiempo. Todavía vuelvo a leer la ética de Aristóteles, que aún forma gran parte de mi pensamiento en este campo particular. El asunto ético no es que haya desigualdades, sino que cuáles de ellas son injustas, desde un punto de vista moral y social. La Declaración de los Estados Unidos sobre los Derechos y Deberes del Hombre habla del derecho de cada persona a tener acceso a aquellas medidas sanitarias y sociales que asegurarán, protegerán y promoverán su salud. Pero Aristóteles siempre señaló que esto tiene que verse dentro de los límites de lo que son los recursos disponibles a nivel del Estado y es obvio que en su línea de pensamiento estaba contemplada una función preponderante para un Estado benefactor. Hemos adoptado un enfoque muy prosaico sobre este asunto de la equidad y estamos tratando de identificar aquellas brechas que sabemos pueden reducirse con la tecnología y recursos disponibles.

Ahora, después de muchos años, puedo resolver algunos de los conflictos internos que me producía la lectura de Mill. Mi pensamiento ahora tiende más hacia una postura igualitaria que una utilitaria. Aunque me doy cuenta de que en este mundo imperfecto siempre habrá un equilibrio entre la posición utilitaria y la igualitaria. Mi inclinación hacia la igualitaria me ha llevado a poner énfasis en el desarrollo de datos desagregados en la OPS. Porque mi opinión es que las descripciones usuales de promedios nacionales son esencialmente utilitarias, y en nuestra área de la salud pública tenemos que poder determinar dónde residen las desigualdades antes de hablar de inequidades.

La agrupación de datos en grupos y poblaciones, nos inhibe de ser más igualitarios que utilitarios. Por consiguiente, cuando creé el Programa Especial para el Análisis de Salud, puse énfasis en mi compromiso de centrarnos en el desarrollo de información, o la capacidad de desarrollo de información que nos permita discriminar dónde se encuentran las desigualdades. También hice esto basándome en mi pensamiento filosófico de que debe haber una preponderancia del enfoque igualitario sobre el enfoque utilitario en los asuntos fundamentales de la salud pública.

Recientemente estuve en una reunión regional en Santiago, en la que se discutió cómo el sistema de las Naciones Unidas podía coordinar mejor sus actividades, y cuando se les preguntó a los diversos organismos cuál sería en su opinión el problema más grave

que tendríamos que afrontar en el próximo siglo, casi todos se refirieron a las inequidades que existen en la Región de las Américas. Algunos señalaron las inequidades en términos de posibilidades económicas, de recursos materiales. Algunos las veían en términos de la disponibilidad de establecimientos educacionales. Pero todos los que estaban podían relacionar lo que hacían y los problemas futuros al tema de la equidad. También he llegado a la conclusión de que en este ámbito, el éxito quizás reside en el viaje y no en la llegada. Aunque no es utópico buscar mayor equidad, es absurdo pensar que en nuestra vida, en mi vida, veremos la equidad como la eliminación de todas las diferencias socialmente injustas. Sin embargo, nuestros programas técnicos deben tener claro dónde residen las diferencias, cuáles son sus factores determinantes y cómo pueden reducirse. Así es que en este sentido estoy de acuerdo con la postura del profesor Wikler de que esta cuarta etapa es la que debe ocupar gran parte de nuestro pensamiento en las Américas porque, colectivamente, hemos llegado a la conclusión de que no tiene mucho sentido hablar sobre inequidad en salud si uno no considera las inequidades en los determinantes de la salud que contribuyen a la inequidad en los resultados de salud. Es muy posible y es sumamente probable que muchos de aquellos factores determinantes caerán fuera del ámbito tradicionalmente considerado dentro de la profesión médica o dentro del sector salud. Pero eso no me preocupa. El hecho que algunos factores determinantes quizás se consideren fuera de nuestra esfera normal de acción quiere decir que aunque no tengamos responsabilidad directa sobre ellos, tenemos la responsabilidad de hacerlos resaltar.

El profesor Wikler también me ha inducido a considerar la relación entre la ética de la atención y los derechos humanos. Piso muy suavemente en este campo porque me preocupa la prostitución de la noción de los derechos. Tengo dificultad en aceptar muchas de las cosas que están patrocinándose como derechos. Jonathan Mann y yo, después de discutir, podíamos concluir que en nuestra área los derechos son aquellos mencionados en la Declaración de los Estados Unidos sobre los Derechos y Deberes del Hombre. No existe un derecho a la salud como tal pero hay derecho a aquellas medidas sanitarias y sociales necesarias para promover y proteger la salud.

Hice énfasis en el enfoque panamericano, pero no trataré de identificar aquí sus dimensiones éticas. La ayuda mutua entre los países de las Américas tiene un aspecto humanitario. Sin embargo, señalaría que el panamericanismo no se basa esencialmente en el humanitarismo, sino en el interés mutuo propio. Pienso que hemos avanzado mucho en convencer a los países más grandes de nuestro hemisferio que apoyar a los países más pequeños no es un asunto humanitario, sino un asunto de interés propio. El enfoque panamericano es muy importante para nuestro trabajo y podemos mostrar muchos ejemplos de países que colaboran para lograr un cambio en la posibilidad de lograr algunos resultados concretos en salud.

He tratado de plantearles lo que espero que este Comité logre. Me he referido quizás demasiado a mi odisea personal para demostrar cómo he llegado a esta fase particular en mi pensamiento. He planteado muy brevemente los valores que guían nuestro trabajo en la Organización, y el efecto que tienen en nuestra cooperación técnica. Déjenme repetir lo que señalé al comienzo y les agradezco el tiempo que nos dedican. Espero que no les parezca abusivo cuando solicitemos su asesoramiento en forma continua.

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos¹

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975;

35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983;

41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989;

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la

52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

¹ Traducción del sitio en Internet de la Asociación Médica Mundial, disponible en:
http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html Acceso en marzo de 2003.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la

obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.
17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.
22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de

asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.
25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.
26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.
30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.
31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

NOTA DE CLARIFICACIÓN DEL PÁRRAFO 29 DE LA DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM

La AMM expresa su preocupación porque el párrafo 29 de la Declaración de Helsinki revisada (octubre 2000) ha dado lugar a diferentes interpretaciones y posible confusión. Se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o;
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.

DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS

Análisis de la 5ª Reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000, en Edimburgo
Respecto del texto aprobado en Somerset West (Sudáfrica) en octubre de 1996*

Dr. Jorge Luis Manzini

La Declaración de Helsinki, adoptada en la capital finlandesa por la Asamblea General de 1964 de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, WMA), es el documento internacional más importante de regulación de la investigación en seres humanos desde el código de Nuremberg de 1947. La versión anterior es la acordada en Somerset West, Sudáfrica, por la 48ª Asamblea General en 1996.

Esta es la quinta vez que se modifica y ha sido, a la vez, la más extensa y profunda de las cinco reformas.

Los borradores estuvieron disponibles para su examen desde 1997 y fueron discutidos en reuniones ad-hoc promovidas por la Asociación, y en sus Asambleas anuales, sin poderse acordar un nuevo texto en 1998 ni en 1999. Se hicieron “amplias consultas a las asociaciones médicas de los distintos países, a grupos representantes de pacientes y a otras partes interesadas”(1). Mucho se publicó a favor y en contra de las reformas propuestas(2-4). Desde abril de 1999 el proyectado texto, ya con muchos cambios, estaba disponible en Internet y provocó un debate particularmente acalorado, porque se temió que varias de las reformas propuestas implicaran “un intento de debilitar los principios éticos del documento y reducir la protección de los participantes en investigaciones médicas, especialmente en países en desarrollo”(1).

Luego de nuevas modificaciones que se le fueron imprimiendo al texto a medida que se iban recibiendo propuestas y eran aceptadas, se llegó a la 52ª Asamblea en Edimburgo y se logró consensuar el texto reformado.

En lo formal,

- A la Introducción se le dio el carácter de Parte («A») y se numeraron sus declaraciones, como artículos.
- La Parte «B» (en la versión anterior, «I») mantiene el nombre de “Principios Básicos”, pero subsume la anterior Parte «III» - “Investigación no-terapéutica”.

* Trabajo presentado para su discusión en la reunión ordinaria del Comité de Ética del Hospital Privado de Comunidad el 13/12/00. Editado en www.aabioetica.org página de la Asociación Argentina de Bioética, y en www.hva.org.ar Hospital Virtual Argentino /Proyecto de Bioética. Publicado en *Acta Bioethica* 2000; 2: 323-334.

- Hay una Parte «C» que equivale a la antigua «II» –“Investigación médica combinada con la atención médica”–.
- La numeración, que en la versión anterior excluía a la Introducción, como se ha dicho, y empezaba de «1» en cada parte (o sea que había que citar «Art. tal, Parte tal), es ahora correlativa, totalizando 32 artículos.
- Algunos párrafos pasaron de una parte a otra, se fundieron, se separaron, etc. Otros fueron modificados y/o ampliados considerablemente. Finalmente, hay alrededor de un 20% de texto absolutamente nuevo.
- La versión inglesa no difiere sustancialmente de la española, pero hay algunos puntos redactados en forma más precisa y/o taxativa en la primera.

En cuanto a lo sustancial, se puede coincidir con el Dr. Anders Milton, presidente de la Asociación, en que el resultado final ha sido el de fortalecer la Declaración.

Por ejemplo,

- Se aumentan las exigencias para investigaciones hechas sin consentimiento informado, que deben ser la excepción.
- Debe ser esperable que las poblaciones sobre las que se desarrolla la investigación se beneficien de ella.
- Se deben declarar los conflictos de interés.
- Se refuerza el derecho de cada participante en una investigación, aún si le toca integrar el grupo de control, a disponer del tratamiento disponible mejor probado (con lo que el uso de placebo queda reservado para el caso en que no haya ningún tratamiento disponible para la situación que se va a investigar).
- Los participantes en la investigación deberán tener, además, acceso al mejor tratamiento disponible, identificado por la investigación, después de que esta termine, regla del “best standard” y no, por ejemplo, del “local standard”(2), como había sido propuesto(5).

A continuación se inserta una copia de la Declaración en idioma español en la que se han ido marcando los párrafos notablemente modificados, sea por redacción, amplitud o ubicación; párrafos nuevos; y palabras o frases de la versión inglesa, cuando la diferencia se consideró digna de mención. Se tomaron para el análisis las versiones inglesa y española circulantes en Internet, sitio de la Asociación Médica Mundial (WMA), www.wma.net/s/helsinki.html el 28/11/00. Donde pareció pertinente, se efectúan comentarios puntuales.

Se identifican las modificaciones de la siguiente forma:

- En *cursiva subrayada*, los párrafos modificados.
- En *cursiva negrita*, los párrafos nuevos.
- En **negrita**, la expresión correspondiente a la versión inglesa.

A. Introducción

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

Comentario I:

Esto es ampliación de una declaración previa que estaba al final de la Introducción. Se le agregó la especificación de “el material humano o de información identificables”.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos (**on human subjects**), la preocupación por el bienestar de los seres humanos (**of the human subject**) debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Comentario II:

La expresión inglesa *of the human subject*, en singular la segunda vez, aclara con más precisión que se refiere a los sujetos humanos implicados en esa investigación particular.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. ***Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles (best proven) deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad (must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality).***

Comentario III:

Párrafo nuevo que reconoce que la mayoría de los métodos en uso no tienen eficacia comprobada. Sería conveniente un análisis lingüístico respecto de cómo traducir “proven”. ¿Se refiere a probados, en el sentido de examinar, ensayar (el verbo más usado en este

sentido en inglés es “to test”), o a *comprobados*? Según se decida será entonces, *mejor probados, o mejor comprobados*. Sabemos que en la discusión previa se quería utilizar la expresión “**de eficacia comprobada**”(1), lo cual remite a la “Medicina basada en la Evidencia”, con la limitación señalada de que la mayoría de los métodos en uso no tiene eficacia probada, y recién ahora se está pretendiendo probarlos, con las dificultades consiguientes(6). Si se quisiera llegar a Evidencia de tipo I (ensayos controlados), debería probarse un procedimiento en uso, de eficacia no comprobada, frente a un placebo. Con el imprescindible consentimiento informado, ¿cuántos serían los voluntarios dispuestos a participar?

La versión inglesa dice “**por su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad**”. La española, “*eficaces, efectivos...*”. **Eficacia y eficiencia** no es lo mismo: **Eficaz**, es un procedimiento que logra lo que se esperaba de él, en un contexto experimental. **Eficiente**, es un procedimiento **eficaz** que tiene un costo aceptable. **Efectivo**, es un procedimiento que se muestra **eficaz** en la práctica clínica, lo que tiene que ver con accesibilidad, aceptabilidad, adherencia, etc., por parte de los pacientes.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. **La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión (those who may be subject to give consent under duress), a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.**

Comentario IV:

Párrafo nuevo que tiene en cuenta a las poblaciones especiales, vulnerables, más débiles, y los riesgos de coerción más o menos encubierta o disfrazada. Estos asuntos estaban ya contemplados en las International Guidelines de CIOMS-WHO [OMS] de 1993(7).

La versión inglesa podría traducirse mejor como “**aqueellos que pudieran ser sometidos a presión para dar su consentimiento**”.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes.
No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

Comentario V:

La primera parte del art. 9 contiene una ampliación de una declaración previa, que se complementa con la segunda parte, enteramente nueva, en enfatizar la responsabilidad ética y legal del investigador. Además, en consonancia con las modernas tendencias del Derecho Internacional de los Derechos Humanos, pone a la Declaración por encima de las leyes locales, que pueden ser inmorales. La preeminencia de la Declaración debe entenderse sólo como un imperativo moral, no vinculante en sentido jurídico, por no provenir de las Naciones Unidas, un Tratado entre Estados, un Tribunal internacional, etc.(8).

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad (privacy) y la dignidad del ser humano.

Comentario VI:

Esta afirmación estaba en el punto 1 de la Parte III (“**Investigación no-terapéutica**”) de la versión anterior (“**proteger la vida y la salud**”), y la apelación a la defensa de “**la intimidad y la dignidad**” en el punto 6 de “**Principios Básicos**”, aunque no con las mismas exactas palabras. La versión inglesa dice “**privacy**” donde la española dice “**intimidad**”. Parece ser que para el Derecho Internacional de los Derechos Humanos, los términos son equivalentes (Rodríguez Fanelli L, comunicación personal, dic. del año 2000).

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. **El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio (incentives for subjects).**

Comentario VII:

“**Derecho**”, y no “**deber**” de controlar. La fórmula propuesta originalmente para esta afirmación era “*el derecho y el deber de controlar*”, lo que produjo mucha resistencia, dado que “**muchos comités están aún restringidos en su accionar por falta de recursos**”, lo que la hacía “**irrelevante en cuanto a su aplicación en la práctica**”(1).

Aparecen las menciones económicas, incluyendo el posible conflicto de intereses del investigador.

Esta es toda una novedad: por un lado, la carrera de los investigadores, por la competencia laboral, académica, etc., les exige determinados resultados en tiempos definidos. Por el otro, ha cambiado la fuente de financiación de los proyectos de investigación; hasta hace unos años, esta provenía básicamente de fondos públicos (Estado, Universidades) y semipúblicos (Fundaciones y otras entidades de bien público), pero actualmente es provista en su mayor parte por capital proveniente de la industria farmacéutica y de tecnología biomédica. Estos factores están cambiando las reglas de juego, desde las normas de la ciencia hacia las del mundo de los negocios(9,10).

La exigencia de mencionar fuentes y condiciones de financiamiento, conflictos de interés, etc., forma parte de la rutina del análisis de protocolos de investigación de un número cada vez mayor de comités, y de los “datos a declarar” para su publicación, en cada vez más revistas prestigiosas.

Por último, “**incentives for subjects**”, como dice el final del artículo en la versión inglesa, no deja dudas de que se trata de **incentivos para los sujetos de investigación**, lo que no está tan claro en la versión española.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de (**for**) los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Comentario VIII:

“*For*” aclara mejor, que se refiere a la responsabilidad que el investigador tiene sobre los sujetos de investigación a su cargo.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos (**risks and burdens**) calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

Comentario IX:

La versión inglesa agrega a los riesgos (*risks*) las cargas (*burdens*) que implican un concepto más amplio que incluye los sufrimientos, los costos, las molestias, etc., producidas sobre el sujeto, su familia y la sociedad en general; en este caso, por la investigación en cuestión(11).

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados (**potential**) o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

Comentario X:

Esperados no es lo mismo que *potenciales (potential)*. Esperados implica una presunción de efectividad que, por tratarse de un ensayo clínico, no puede anticiparse. Esto podría, en cambio, inducir indebidamente al sujeto a participar.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos (**burdens**) para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

Comentario XI:

En este caso la diferencia es entre *cargas* y *costos* (en español dice **costos**, en inglés **burdens**). Tanto en Economía de la Salud, como en Bioética, costos se refiere sólo al costo económico, y cargas tiene el significado más amplio que se apuntó en el Comentario IX.

19. ***La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.***

Comentario XII:

Afirmación absolutamente nueva que tiene antecedentes en preocupaciones expresadas en las Internacional Guidelines de CIOMS-WHO citadas en la nota 7. Representan un compromiso de respeto por la dignidad de todos los seres humanos, desalentando la instrumentalización de grupos menos favorecidos, por razones de costos, de mayor laxitud de las regulaciones locales, etc.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.
21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad (**privacy**) de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y

para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

Comentario XIII

Intimidación vs. **privacy**. Ver Comentario VI.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, **fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador.**

Comentario XIV:

Ver Comentario VII

Beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.
24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. ***Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que esta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.***

Comentario XV:

Protección de personas integrantes de grupos vulnerables, ya señalada en los Comentarios IV y XII.

25. ***Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.***

Comentario XVI:

Muy actual agregado que tiene en cuenta la Convención Internacional de los Derechos del Niño, tanto como las concepciones bioéticas acerca de la competencia –más allá de la definición legal– del concepto de menor adulto, etc.(12).

26. ***La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada.***

Comentario XVII:

Valen las consideraciones del Comentario XV.

En nuestro país se debería además requerir la opinión del Asesor de Menores e Incapaces, según prescribe el Art. 59 (también el Art. 494) del Código Civil.

Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

Comentario XVIII:

Esto es, debe haber muy buenas razones para obviar el Consentimiento Informado, ésta debe ser la excepción y no la regla, y su aceptación, resuelta por el comité de evaluación.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. ***Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público (should be published or otherwise available).***

Comentario XIX:

Es una exigencia cada vez más extendida en la comunidad científica independiente, la publicación de **todos** los trabajos, independientemente de sus resultados favorables o desfavorables, o al menos su disponibilidad en algún tipo de registro único.

Históricamente es una constante que un trabajo que no confirma su hipótesis, sobre todo si no muestra los resultados favorables que se esperan de un procedimiento de diagnóstico o tratamiento, tiene mucha menos chance de ser publicado, y eso favorece un sesgo que puede ser utilizado con fines no científicos.

Además se considera que la opinión pública tiene derecho a saber qué investigaciones está solventando, y que de esta manera se evitaría también la repetición inútil de investigaciones(13-15).

La versión inglesa es a mi juicio más taxativa en cuanto a la disponibilidad de tales datos para su examen público (**should be published or otherwise available**).

En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses.

Comentario XX:

Ver Comentario VII.

Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican (**additional standards apply**) para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

Comentario XXI:

Sería más preciso, “***se aplican normas adicionales***”.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados (**proven**).

Comentario XXII:

Ver Comentario III.

30. ***Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con (should be assured of access to) los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes (best proven), identificados por el estudio.***

Comentario XXIII:

Durante el período de discusión del borrador de la Declaración hubo dos posiciones encontradas respecto de esta afirmación, originada sobre todo en el problema de los estudios basados en un país y efectuados en otro, concretamente, los estudios de vacunas y antirretrovirales para la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-sida) en poblaciones africanas con alta prevalencia de infección: una de las posturas era esta, que es la que finalmente triunfó (“**best standard**”), y la otra, la que sostenía que los sujetos, terminado el estudio, debían tener acceso al tratamiento “standard” para su comunidad (“**local standard**”), aduciendo injusticia para con el resto de esa comunidad en caso contrario(2).

Hay numerosos antecedentes de estudios financiados por la industria en que, una vez terminado el período de observación, se dejó de proveer la droga a los sujetos de experimentación, independientemente de que se hubiera probado o no su eficacia, de que la necesidad de tratamiento fuera por un tiempo prolongado o permanente, etc.

Esta norma provee una compensación razonable para quienes aceptaron participar de la investigación, aparte de despejar dudas sobre que la misma fuera un estudio “de marketing” disfrazado, etc. “**Tener la certeza de que contarán con... los mejores métodos... identificados por el estudio**”, como dice en español, ¿implica más protección que “**assured of access to...**”?

En cuanto a “**proven**” ver comentario III.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles (**proven**) (**do not exist or**) han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados (**proven**), si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento.

Comentario XXIV:

En cuanto a **proven**, ver comentario III. En la versión inglesa se agrega “**no exist**o han sido ineficaces”...

Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno (appropriate), publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

Comentario XXV:

Este agregado introduce y da valor a la consideración del método científico y de las salvaguardas éticas (“***Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración***”), aún para el análisis del caso individual, como iniciador de una investigación más ambiciosa al respecto, y la conveniencia de compartir ese análisis con la comunidad científica a través de la publicación, en este caso del “case report”.

En cuanto a la diferencia entre las versiones española e inglesa, diré que “***oportuno***” da una idea de terminología estratégica, que **apropiado** (*appropriate*) no tiene.

Conclusiones

- 1) La Declaración ha mejorado notablemente luego de esta 5ª Reforma; todas las modificaciones apuntan a preservar mejor los Derechos Humanos de los participantes.
- 2) Sería deseable una revisión ulterior del lenguaje utilizado para la versión española, que en muchos puntos es ambigua, o menos taxativa, que la versión inglesa.

Agradecimiento

A mis compañeros del Comité de Ética del Hospital Privado de Comunidad, por las observaciones que me aportaron durante la discusión de este trabajo, que enriquecieron el análisis y los comentarios.

Referencias

1. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki. *The Lancet* 2000; 356: 1123.
2. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki [Sounding Board]. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 527-34.
3. Nicholson RH. If it ain't broke, don't fix it. *The Hastings Center Report* 2000; 30(1): 6.
4. Rothman KJ, Michels KB, Baum M. [For and Against]. Declaration of Helsinki should be strengthened. *British Medical Journal* 2000; 321: 442-5.
5. Christie B. Doctors revise Declaration of Helsinki. *British Medical Journal* 2000; 321: 913.
6. Culpepper L, Gilbert TT. Evidence and ethics. *The Lancet* 1999; 353: 829-31.
7. Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS, WHO; 1993.
8. Bidart Campos GJ. *Tratado Elemental de Derecho Constitucional Argentino*. (ed. actualizada) vol. 3. Buenos Aires: Ediar; 1995.
9. Rosenberg SA. Secrecy in medical research. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:392-4.
10. Korn D. Conflicts of interest in biomedical research. *Journal of the American Medical Association* 2000; 284: 2234-7.
11. Manzini JL. *Bioética paliativa*. La Plata: Quirón; 1997.
12. Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata. Comité de Ética. Normativa para el rechazo de transfusiones de sangre por razones religiosas (Testigos de Jehová). *Revista del Hospital Privado de Comunidad* 1998; 1(1): 59-64.
13. Benach de Rovira J, Tapia JA. Mitos o realidades: a propósito de la publicación de trabajos científicos. *Mundo Científico* 1996; 15(154): 124-30.
14. Committee on Publication Ethics (COPE). Guidelines on good publication practice. *British Medical Journal* 1999; 319; 853-62.
15. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. The case is now unanswerable. *British Medical Journal* 1999; 319: 865-6.

PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud

Nota Aclaratoria:

La presente selección es parte de la traducción realizada por un equipo de profesionales del Programa Regional de Bioética OPS/OMS, conformado principalmente por Eduardo Rodríguez, Marcela Ferrer, Alexandre Bota, Marta Glukman, Haydée Vivanco y Adelio Misseroni, del texto publicado por CIOMS “International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects” el año 2002. La versión completa de esta traducción será publicada por este mismo Programa y estará disponible en breve plazo.

ANTECEDENTES

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) es una organización internacional no gubernamental que tiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fue fundado bajo el auspicio de OMS y de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1949, con el mandato, entre otros, de colaborar con las Naciones Unidas y sus agencias especializadas, particularmente con UNESCO y OMS.

A fines de la década de los 70, CIOMS, en asociación con OMS, empezó a trabajar en ética de la investigación biomédica. En ese momento, algunos Estados Miembros de OMS, recientemente independizados, estaban estableciendo sistemas de atención de salud. OMS aún no estaba preparada para promover la ética como un aspecto de la atención o la investigación en salud. Por este motivo, CIOMS, en cooperación con OMS, empezó a preparar pautas “para indicar el modo en que los principios éticos que debieran guiar la conducta de la investigación biomédica en seres humanos, establecidos por la Declaración de Helsinki, podían ser aplicados en forma efectiva, especialmente en los países en desarrollo, considerando sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas”. La Asociación Médica Mundial había formulado la Declaración de Helsinki original en 1964, revisándola en 1975. El resultado de la tarea CIOMS/OMS culminó en 1982, con la *Propuesta de Pautas Éticas Internacionales Biomédica en Seres Humanos*.

En el período siguiente comenzó la pandemia de VIH/SIDA, con las consiguientes propuestas para realizar ensayos de vacunas y medicamentos a gran escala para su tratamiento. Esta situación hizo surgir nuevos temas éticos no considerados durante la preparación de la *Propuesta de Pautas*. También hubo otros factores, tales como rápidos avances en medicina y biotecnología, nuevas prácticas de investigación -ensayos multinacionales, experimentación en la que participan grupos de poblaciones vulnerables- y un cambio de visión, tanto en países ricos como pobres, en cuanto a que la investigación en seres humanos constituía, en general, más bien un beneficio que una amenaza. La Declaración de Helsinki fue revisada dos veces durante los años ochenta, en 1983 y 1989. Era oportuno revisar y actualizar las Pautas de 1982 y CIOMS, con la cooperación de OMS y su Programa Global sobre SIDA, asumió esta tarea. El resultado fue la aparición de dos conjuntos de pautas: las *Pautas Internacionales para Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos*, en 1991, y las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*, en 1993.

Después de 1993 surgieron temas éticos para los cuales las Pautas de CIOMS no tenían disposiciones específicas. Se referían, principalmente, a ensayos clínicos controlados con patrocinadores e investigadores externos efectuados en países de bajos recursos, y al uso de comparadores diferentes de una intervención de efectividad comprobada. El tema en debate era la necesidad de obtener soluciones de salud pública tecnológicamente apropiadas y de bajo costo, especialmente para el tratamiento del VIH/SIDA, por medio de medicamentos y vacunas cuyo costo pudiesen afrontar los países más pobres. Los expertos adoptaron posiciones opuestas acerca de este tema. Algunos abogaban, en países de bajos recursos, por ensayar intervenciones que podrían ser menos efectivas que el tratamiento empleado en países de mejor situación, pero de menor costo. Por considerarlo falta de ética, insistieron en que no debía rechazarse ningún esfuerzo de investigación para ofrecer soluciones públicas apropiadas para los países en desarrollo. El contexto de la investigación debiera ser considerado. Por regla general, las decisiones debieran tomarse localmente. El paternalismo de los países más ricos hacia los más pobres debiera evitarse. El desafío consistiría en estimular la investigación para encontrar soluciones locales para enfermedades de gran parte de la población mundial, a la vez que entregar normas claras para la protección contra la explotación de individuos y comunidades vulnerables.

Para otros, esos ensayos eran inherentemente no éticos ya que constituían o podían llegar a constituir una explotación de los países pobres por parte de los más ricos. Los factores económicos no debieran influir en las consideraciones éticas. Los países ricos o la industria farmacéutica poseen la capacidad de proporcionar tratamientos efectivos para propósitos de comparación. Algunos países de bajos recursos ya habían hecho accesibles mediante sus propios recursos algunos tratamientos de efectividad comprobada para pacientes con VIH/SIDA.

Este conflicto complicó la revisión y actualización de las Pautas. Finalmente, quedó claro que los puntos de vista en conflicto no podían reconciliarse, a pesar de que los que proponían el último punto de vista opinaban que el borrador de las nuevas pautas había incluido garantías contra la explotación. El Comentario sobre la Pauta 11 reconoce el conflicto no resuelto o imposible de resolver.

La revisión y actualización de las Pautas de 1993 comenzó en diciembre de 1998. Los consultores de CIOMS prepararon un primer borrador, el cual fue revisado por el comité de redacción en mayo de 1999. Éste propuso algunos cambios y entregó una lista de temas para los cuales sugirió pautas nuevas o modificadas; recomendó tópicos, así como autores y comentaristas, para presentar y discutir en una reunión de consulta de CIOMS. Se consideró que una reunión de los miembros del comité de redacción, junto con autores de artículos y comentaristas, seguida por una nueva versión, distribución electrónica y retroalimentación, sería un procedimiento más adecuado para los propósitos del proyecto que el proceso originalmente ideado. Por lo tanto, se organizó la consulta en marzo de 2000, en Ginebra.

En la reunión se avanzó en la revisión y se analizó las materias conflictivas. Ocho artículos, distribuidos previamente, fueron presentados, comentados y discutidos. El trabajo de la reunión continuó durante varias semanas con grupos *ad hoc* de trabajo electrónico, cuyo resultado fue puesto a disposición para la preparación de la tercera versión. El material solicitado para la reunión fue publicado por CIOMS bajo el título: *Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. A consultation* (Ética de la investigación biomédica: Una consulta para la actualización de las pautas internacionales) (diciembre de 2000).

Un grupo informal de redacción, constituido por ocho personas provenientes de África, Asia, Latinoamérica, Estados Unidos y de la Secretaría de CIOMS, se reunió en Nueva York en enero de 2001, continuando luego su interacción en forma electrónica. La versión revisada fue puesta a disposición en el sitio web de CIOMS en junio de 2001 y ampliamente distribuida por otros medios. Muchas organizaciones e individuos la comentaron, algunos en forma extensa, otros en forma crítica. Algunos puntos de vista eran antagónicos, especialmente sobre los ensayos controlados por placebo. Para la siguiente revisión se agregaron al grupo dos miembros, provenientes de Europa y Latinoamérica. La siguiente versión fue puesta a disposición en el sitio web en enero de 2002 para preparar la conferencia de CIOMS de febrero - marzo del mismo año.

Se acordó que la conferencia de CIOMS discutiría y, en lo posible, presentaría una versión final para la última aprobación del Comité Ejecutivo de CIOMS. Además de la representación de organizaciones miembros de CIOMS, entre los participantes se incluyó expertos en ética e investigación de todos los continentes. Revisaron las pautas provisionales una a una y sugirieron modificaciones. La Pauta 11, *Elección del control en ensayos clínicos*, fue reformulada en la conferencia en un esfuerzo por reducir los desacuerdos. El texto reformulado de esa pauta fue discutido intensamente y en general bien recibido. Sin embargo, algunos participantes continuaron objetando la aceptabilidad ética de la excepción a la regla general que limita el uso del placebo a las condiciones indicadas en la pauta, argumentando que los sujetos de investigación no debieran ser expuestos a riesgo de daño serio o irreversible cuando una intervención de efectividad comprobada podía prevenirlo, y que tal exposición podría constituir explotación. Finalmente, el Comentario sobre la Pauta 11 refleja las posiciones opuestas sobre el uso de un comparador distinto de una intervención de efectividad comprobada para propósitos de control.

El nuevo texto del año 2002, que sustituyó al de 1993, establece principios éticos generales, un preámbulo y 21 pautas, con una introducción y una breve descripción de anteriores instrumentos y pautas. Al igual que las Pautas de 1982 y 1993, está destinado a orientar, especialmente a los países de bajos ingresos, en la definición de pautas nacionales sobre ética de la investigación biomédica, aplicando estándares éticos en condiciones locales, y estableciendo o redefiniendo mecanismos adecuados para la evaluación ética de la investigación en seres humanos.

INTRODUCCIÓN

Este documento es el tercero de una serie de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS desde 1982. Su alcance y preparación refleja la transformación ocurrida en el campo de la ética de la investigación en casi un cuarto de siglo desde que CIOMS ofreció por primera vez esta contribución a las ciencias médicas y a la ética de la investigación. Las Pautas CIOMS, con su manifiesta preocupación por aplicar la Declaración de Helsinki en los países en desarrollo, reflejan necesariamente las condiciones y las necesidades de la investigación biomédica en estos países y las implicaciones de la investigación multinacional o transnacional en que ellos podrían ser partícipes.

Un tema relevante, especialmente para esos países -y quizás menos pertinente hoy que en el pasado- ha sido la discusión sobre hasta qué punto los principios éticos son considerados universales o culturalmente relativos: la visión universalista versus la pluralista. El desafío para la ética de la investigación internacional es aplicar principios éticos universales a la investigación biomédica en un mundo multicultural, con una multiplicidad de sistemas de salud y una variación considerable en los estándares de atención de salud. Las Pautas consideran que la investigación en seres humanos no debe violar ningún estándar ético universalmente aplicable, pero reconocen que, en aspectos no sustantivos, la aplicación de los principios éticos -v.gr. en relación con la autonomía individual y con el consentimiento informado- debe tomar en cuenta los valores culturales y, al mismo tiempo, respetar absolutamente los estándares éticos.

Relacionado con este tema está el de los derechos humanos de los sujetos de investigación, así como los derechos humanos de los profesionales de la salud en tanto investigadores en una variedad de contextos socioculturales, y el de la contribución que los instrumentos internacionales de derechos humanos puedan hacer para la aplicación de los principios éticos generales a la investigación en seres humanos. El tema tiene que ver especialmente, aunque no de manera exclusiva, con dos principios: el de respeto por la autonomía y el de protección de las personas y poblaciones dependientes o vulnerables. En la preparación de las Pautas se discutió la potencial contribución de los instrumentos y normas sobre derechos humanos¹, y las versiones de las Pautas representan los puntos de

¹ Andreopolus GJ. Declarations and covenants of human rights and international codes of research ethics, pp. 181-203, and An-Na'im AA. Commentary, pp. 204-206. In: Levine TJ, Gorovitz S, Gallaher J, eds. *Biomedical Research Ethics: Updating international Guidelines. A Consultation*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences.

vista de los comentaristas sobre la protección de estos derechos.

Algunas áreas de la investigación biomédica no son abordadas por pautas específicas. Esto ocurre con la genética humana, la cual, sin embargo, está considerada en el Comentario sobre la Pauta 18: *Aspectos de la confidencialidad en investigación genética*. La ética de la investigación genética fue objeto de un artículo y comentario solicitados².

Otra área no abordada específicamente es la de la investigación en productos de la concepción (embriones y fetos, y tejidos fetales). El intento de formular una pauta acerca del tema fue imposible, pues estaba en discusión el estatuto moral de embriones y fetos y el grado éticamente permisible de riesgos a su vida y bienestar³.

En relación al empleo de elementos de comparación en los controles, algunos comentaristas se han preguntado sobre el nivel de atención que debe ofrecerse al grupo control. Destacan que el nivel de atención se refiere a algo más que al medicamento de comparación o a otra intervención, y que los sujetos de investigación en los países más pobres generalmente no gozan del mismo nivel global de atención del que disponen los sujetos en los países más ricos. Las Pautas no aluden a este tema en forma específica.

En un sentido, las Pautas se alejan de la terminología de la Declaración de Helsinki. El término usado comúnmente para describir al comparador activo éticamente preferible en ensayos clínicos controlados es el de “la mejor intervención existente”. Sin embargo, en muchos casos hay más de una intervención “existente” y los expertos clínicos no concuerdan en cuál es superior. En otras circunstancias, para las cuales existen varias intervenciones comprobadas “existentes”, algunos expertos clínicos reconocen una como superior a las demás; otros, corrientemente prescriben otra porque la intervención superior puede, por ejemplo, no estar disponible, ser de un costo prohibitivo o inapropiada para la capacidad de ciertos pacientes de adherir a un régimen completo y riguroso. El término usado por la Pauta 11 para referirse a dichas intervenciones, incluyendo la mejor alternativa y las posibles alternativas a la mejor, es “intervención de efectividad comprobada”. En algunos casos, un comité de evaluación ética puede determinar que es éticamente aceptable utilizar una intervención de efectividad comprobada como elemento de comparación, incluso en casos en que tal intervención no es considerada como la mejor intervención vigente.

La formulación de pautas éticas para la investigación biomédica en seres humanos difícilmente resolverá por sí sola todas las dudas morales asociadas con dicha investigación, pero, por lo menos, las Pautas pueden llamar la atención de patrocinadores, investigadores y comités de evaluación ética sobre la necesidad de considerar cuidadosamente las implicaciones éticas de los protocolos de investigación y de la conducción de la investigación, y así orientar la investigación biomédica hacia elevados niveles científicos y éticos.

² Clayton EW. 2000. Genetics research: towards international guidelines, pp. 152-169; and Qiu, Ren-Zong. Commentary, pp. 170-177. *ibid.*

³ Macklin R. 2000. Reproductive biology and technology, pp. 208-224; and Luna F. Commentary, pp. 225-229. *ibid.*

INSTRUMENTOS Y PAUTAS INTERNACIONALES

El primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica, el Código de Nuremberg, fue promulgado en 1947 como consecuencia del juicio a los médicos que habían dirigido experimentos atroces en prisioneros y detenidos sin su consentimiento, durante la segunda guerra mundial. El Código, diseñado para proteger la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destacando su consentimiento voluntario para la investigación.

La Declaración Universal de Derechos Humanos fue aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1948. Para darle fuerza legal y moral a la Declaración, la Asamblea General aprobó en 1966 el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. El artículo 7 del Pacto establece que “*Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos*”. Justamente, a través de esta declaración, la sociedad expresa el valor humano fundamental considerado para guiar toda investigación en seres humanos: la protección de los derechos y bienestar de todos los sujetos humanos en la experimentación científica.

La Declaración de Helsinki, formulada por la Asociación Médica Mundial en 1964, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales. La Declaración, revisada varias veces, más recientemente en el año 2000 (Apéndice 2), es una formulación integral sobre ética de la investigación en seres humanos. Establece pautas éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

Desde la publicación de las Pautas CIOMS de 1993, varias organizaciones internacionales han formulado pautas éticas para ensayos clínicos. Entre ellas se incluye *Guidelines for Good Clinical Practice for Trials on Pharmaceutical Products* (Pautas para Buenas Prácticas Clínicas en Ensayos de Productos Farmacéuticos), 1995, de la Organización Mundial de la Salud, y *Guidelines on Good Clinical Practice* (Pautas para una Buena Práctica Clínica), 1996, de la International Conference on Harmonisation on Technical Requirements for Registration Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso Humano), diseñadas para asegurar que los datos generados por los ensayos clínicos sean mutuamente aceptables por las autoridades reguladoras de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH-SIDA publicó en 2000 el Documento Guía ONUSIDA *Ethical Considerations in HIV Preventive Vaccine Research* (Consideraciones Éticas sobre la Investigación de la Vacuna Preventiva VIH).

El Consejo de Ministros de la Unión Europea, en el año 2001, adoptó una Directiva sobre ensayos clínicos que será efectiva para los Estados Miembros a partir del año 2004. El Consejo de Europa, con 44 Estados Miembros, está elaborando un Protocolo sobre Investigación Biomédica, adicional a la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, de 1997.

Aunque los instrumentos internacionales sobre derechos humanos no se refieren específicamente a la investigación biomédica en seres humanos, son claramente pertinentes. Se trata, principalmente, de la Declaración Universal de Derechos Humanos -que particularmente en sus disposiciones científicas fue muy influenciada por el Código de Nuremberg- del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos y del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. Desde la experiencia de Nuremberg, las normas jurídicas sobre derechos humanos se han ampliado para incluir la protección de mujeres (Convención Sobre la Eliminación de Todas las Formas de Discriminación Contra la Mujer) y niños (Convención Sobre los Derechos del Niño). Todos ellos respaldan, en términos de derechos humanos, los principios éticos generales que subyacen a las pautas éticas internacionales de CIOMS.

PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES

Toda investigación en seres humanos debiera realizarse de acuerdo con tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. En forma general, se concuerda en que estos principios -que en teoría tienen igual fuerza moral- guían la preparación responsable de protocolos de investigación. Según las circunstancias, los principios pueden expresarse de manera diferente, adjudicárseles diferente peso moral y su aplicación puede conducir a distintas decisiones o cursos de acción. Las presentes pautas están dirigidas a la aplicación de estos principios en la investigación en seres humanos.

El **respeto por las personas** incluye, a lo menos, dos consideraciones éticas fundamentales:

- a) Respeto por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación; y
- b) Protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se debe proporcionar seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

La **beneficencia** se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Este principio da lugar a pautas que establecen que los riesgos de la investigación sean razonables a la luz de los beneficios esperados, que el diseño de la investigación sea válido y que los investigadores sean competentes para conducir la investigación y para proteger el bienestar de los sujetos de investigación. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas; este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un principio separado, **no maleficencia** (no causar daño).

La **justicia** se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado, dar a cada uno lo debido. En la ética de la investigación en seres humanos el principio se refiere, especialmente, a la **justicia distributiva**, que establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación. Diferencias en la distribución de cargas y beneficios se justifican sólo si se basan en distinciones moralmente relevantes entre las personas; una de estas distinciones es la vulnerabilidad. El término “vulnerabilidad” alude a una incapacidad sustancial para

proteger intereses propios, debido a impedimentos como falta de capacidad para dar consentimiento informado, falta de medios alternativos para conseguir atención médica u otras necesidades de alto costo, o ser un miembro subordinado de un grupo jerárquico. Por tanto, se debiera hacer especial referencia a la protección de los derechos y bienestar de las personas vulnerables.

En general, los patrocinadores de una investigación o los investigadores mismos, no pueden ser considerados responsables de las condiciones injustas del lugar en que se realiza la investigación, pero deben abstenerse de prácticas que podrían aumentar la injusticia o contribuir a nuevas desigualdades. Tampoco debieran sacar provecho de la relativa incapacidad de los países de bajos recursos o de las poblaciones vulnerables para proteger sus propios intereses, realizando una investigación de bajo costo y evitando los complejos sistemas de regulación de los países industrializados con el propósito de desarrollar productos para los mercados de aquellos países.

En general, el proyecto de investigación debiera dejar a los países o comunidades de bajos recursos mejor de lo que estaban o, por lo menos, no peor. Debiera responder a sus necesidades y prioridades de salud, de modo que cualquier producto que se desarrolle quede razonablemente a su alcance y, tanto como sea posible, dejar a la población en mejor posición para obtener atención de salud efectiva y proteger su salud.

La justicia requiere también que la investigación responda a las condiciones de salud o a las necesidades de las personas vulnerables. Las personas seleccionadas debieran ser lo menos vulnerables posible para cumplir con los propósitos de la investigación. El riesgo para los sujetos vulnerables está más justificado cuando surge de intervenciones o procedimientos que les ofrecen una esperanza de un beneficio directamente relacionado con su salud. Cuando no se cuenta con dicha esperanza, el riesgo debe justificarse por el beneficio anticipado para la población de la cual el sujeto de investigación es representativo.

PREÁMBULO

El término “investigación” se refiere a un tipo de actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. El conocimiento generalizable consiste en teorías, principios o relaciones, o acumulación de la información sobre la que se basan, que puede ser corroborado por métodos científicos aceptados de observación e inferencia. En el presente contexto, “investigación” incluye los estudios médicos y de comportamiento relativos a la salud humana. Por lo general, el término “investigación” es acompañado por el adjetivo “biomédica” para indicar su relación con la salud.

El progreso en la atención médica y en la prevención de enfermedades depende de la comprensión de procesos fisiológicos y patológicos o de descubrimientos epidemiológicos y, en algún momento, requiere investigación en seres humanos. La obtención, análisis e interpretación de la información surgida de la investigación en seres humanos contribuye de manera significativa a mejorar la salud humana.

La investigación en seres humanos incluye:

- estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos o patológicos, o de la respuesta a una intervención específica -física, química o psicológica- en pacientes o sujetos sanos;
- ensayos controlados de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas en grandes grupos de personas, diseñados para demostrar una respuesta específica generalizable a esas intervenciones contra un fondo de variación biológica individual;
- estudios diseñados para determinar las consecuencias de intervenciones preventivas o terapéuticas específicas para individuos y comunidades; y
- estudios sobre el comportamiento humano relacionado con la salud en variadas circunstancias y entornos.

La investigación en seres humanos puede emplear observación o intervención física, química o psicológica; puede también generar registros o utilizar datos existentes que contengan información biomédica u otra información acerca de los individuos, quienes pueden o no ser identificados a partir de los registros o de la información. El uso de tales registros y la protección de la confidencialidad de los datos obtenidos de estos archivos son tratados en el documento *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Pautas Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos) (CIOMS, 1991).

La investigación puede estudiar el entorno social, manipulando factores que podrían afectar de cierta manera a individuos expuestos casualmente. Se define esta investigación en términos amplios, de manera que pueda abarcar estudios de campo de organismos patógenos y de químicos tóxicos investigados para propósitos relacionados con la salud.

Debe distinguirse la investigación biomédica en sujetos humanos de la práctica de la medicina, la salud pública u otras formas de atención de salud, que están diseñadas para contribuir directamente a la salud de los individuos o comunidades. Los potenciales sujetos pueden confundirse cuando la investigación y la práctica médica son realizadas simultáneamente; por ejemplo, cuando la investigación se diseña para obtener información nueva sobre la eficacia de un medicamento u otra modalidad terapéutica, preventiva o diagnóstica.

Tal como lo establece la Declaración de Helsinki en el párrafo 32, “cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración”.

Aquellos profesionales cuyos roles combinan investigación y tratamiento tienen la obligación especial de proteger los derechos y el bienestar de los pacientes-sujetos. Un investigador que acepta actuar como médico-investigador asume algunas o todas las responsabilidades legales y éticas del médico respecto del cuidado primario del sujeto. En tal caso, si el sujeto desiste de la investigación debido a complicaciones relacionadas con ella o en el ejercicio de su derecho a desistir sin pérdida de beneficio, el médico tiene la obligación de continuar proporcionándole atención médica, preocuparse de que reciba el cuidado necesario en el sistema de atención de salud, u ofrecer ayuda para encontrar otro médico.

La investigación en seres humanos debiera ser realizada o supervisada sólo por investigadores debidamente calificados y experimentados, de acuerdo con un protocolo que establezca claramente el objetivo de la investigación, las razones para incluir seres humanos, la naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido para los sujetos, las fuentes desde las cuales se propone reclutar sujetos y los medios propuestos para asegurar que su consentimiento será adecuadamente informado y voluntario. El protocolo debiera ser evaluado científica y éticamente por uno o más comités de evaluación adecuadamente constituidos, independientes de los investigadores.

Antes de ser aprobadas para su uso general, las nuevas vacunas y medicamentos deben ser probados en seres humanos mediante ensayos clínicos; dichos ensayos constituyen una parte sustancial de la investigación en seres humanos.

**EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN EL USO DE
MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS Y DE REGISTROS MÉDICOS
COMENTARIO A LAS PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS CIOMS 2002**

Eduardo Rodríguez Yunta

Introducción

La investigación que utiliza material biológico humano y registros médicos es fundamental para el avance de la ciencia y la salud humana, por tanto es crucial que ésta sea permitida y se definan las condiciones bajo las cuales pueden usarse los materiales biológicos y los registros médicos¹. Sin embargo, muchos laboratorios y hospitales que tienen especímenes humanos almacenados no tienen normas o acuerdos escritos sobre su uso. Las regulaciones sobre el almacenaje de materiales biológicos humanos es un fenómeno relativamente reciente. La forma en que se pide consentimiento informado varía según el centro y el tipo de material que se colecta. No existen reglas determinadas de intercambio de material o de compartir la información. La noción de que parte de los beneficios de la investigación sean retribuidos a la comunidad que ha contribuido a las muestras es reciente. Por otra parte, cada vez es mayor la demanda internacional de intercambio de muestras y datos de archivos para estudios de investigación.

Se plantea el problema de que existe mucho material biológico almacenado del que no se ha especificado nada sobre su posible uso posterior; no hay ningún tipo de acuerdo con los sujetos de los que se obtuvo la muestra. En el proceso de obtener consentimiento informado para almacenar muestras, hasta ahora en general no se han considerado muchos aspectos, como los posibles usos para investigación de las muestras, la publicación de los resultados de la investigación, el uso comercial o no. A este respecto, The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ha establecido pautas desde 1982 para guiar la implementación de principios éticos que guían la conducta de la investigación en seres humanos según es establecido en la Declaración de Helsinki, en su aplicación en los países en desarrollo, teniendo en cuenta las condiciones socioeconómicas y las leyes, regulaciones y disposiciones ejecutivas y administrativas de estos países. Con el establecimiento de normas de acción, trata de que se respeten los principios éticos internacionales, de tal manera que no haya un abuso por parte de los países desarrollados. Las nuevas pautas CIOMS 2002 para la investigación biomédica en seres humanos tratan, aunque brevemente, el consentimiento informado del uso de muestras biológicas humanas y de registros médicos en la investigación. El presente trabajo trata de expandir y reflexionar sobre esta cuestión de particular importancia en el contexto de las relaciones internacionales.

¹ Ver Report of the National Bioethics Advisory Commission (1999). [Sitio en Internet] Disponible en <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html> Acceso en marzo de 2003.

Muestras Biológicas Humanas.

Se entiende por muestras biológicas humanas todo espécimen o material biológico que va de estructuras subcelulares como el ADN a células y tejidos, órganos, gametos, embriones, tejidos fetales y material de desecho (i.e., pelo, uñas, orina, heces y sudor, que a menudo contiene células de la piel)².

La investigación en embriones humanos o fetos plantea problemas éticos especiales no tratados por las pautas.

La práctica médica y científica de almacenar material biológico humano data de hace más de 100 años. Existen muchos bancos de tejidos y muestras humanas en hospitales, establecimientos militares, laboratorios, compañías farmacéuticas o biotecnológicas o bancos de ADN forense, que podrían ser usados como material para la investigación. Estos bancos han sido establecidos originalmente para una gran variedad de propósitos, como evaluación clínica, diagnóstico, material de desecho, autopsia, trasplante, donación, pruebas de paternidad o para investigación. Los especímenes pueden ser almacenados de múltiples formas, tales como en laminillas, en bloques de parafina, fijados en formalina, cultivos celulares, o extracción de ADN. Desde hace tiempo los investigadores biomédicos han utilizado muestras biológicas humanas para saber más acerca de enfermedades y buscar nuevas formas de prevención, diagnóstico o tratamiento o recabar información para planificación de salud pública con respecto a la incidencia y prevalencia de enfermedades, o para estudios de biología básica. El continuo desarrollo tecnológico en la investigación biomédica plantea la cuestión de que el material biológico almacenado puede ser usado en el futuro en formas no proyectadas en su inicio, incluyendo la posibilidad de desarrollar productos comerciales, lo que ha hecho que surja la necesidad de salvaguardar el derecho a la privacidad de las personas y ha llevado a una discusión sobre quién tiene derecho de propiedad de las muestras biológicas. Se tiene, por ejemplo, la preocupación de que el descubrimiento de genes responsables de enfermedades abra las puertas a la explotación comercial de muestras biológicas de pacientes.

Obtención de materiales biológicos.

Los comités de evaluación ética analizan el riesgo que pueda significar para el sujeto los diversos procedimientos de obtención de material biológico, ya que en la evaluación ética de una investigación se ha de tratar que los riesgos sean menores que los beneficios que se espera obtener. La obtención de muestras de ciertos órganos puede causar daños a los individuos, que sólo podría justificarse si hay razones beneficiosas superiores³.

En estudios de investigación prospectivos se recolecta el tejido después de la aprobación de la investigación por un comité de evaluación ética y científica.

En estudios retrospectivos se utiliza tejido que ya ha sido recolectado previamente, sea por razones clínicas o porque se usó previamente para otro protocolo de investigación.

² *Ibid.*

³ Ver CIOMS *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002: Commentary on Guideline 4. p. 32.

Actualmente, en los protocolos de investigación se debe mencionar si el investigador planea usar los materiales biológicos almacenados para investigaciones posteriores⁴. Si no se hubiera hecho mención y no habiendo ninguna cláusula que lo impida, se puede pedir el volver a usar el material para otra investigación, con el permiso de un comité de evaluación ética.

Identificación de muestras.

El material biológico obtenido de seres humanos puede ser anónimo, sin posibilidad de vincularlo a la persona de quién ha sido recolectado. Cuando se puede trazar el origen, esto puede hacerse por identificación directa, como el número de registro médico, el nombre de la persona o el número de la tarjeta de identidad; o también se puede usar un código que permita sólo a determinadas personas (generalmente el investigador o una persona designada) acceder a la información sobre el origen del tejido. Si el almacenaje de los tejidos se realiza de forma anónima, esto va a dificultar o imposibilitar determinados tipos de investigación -como estudios longitudinales o familiares de caracteres hereditarios, o marcadores genéticos o estudios demográficos- y el que un comité de evaluación del desarrollo de la investigación pueda realizar una exhaustiva comprobación de los datos. También, el conocer la identidad del espécimen permitiría comunicar información médica relevante a la persona de quien procede el tejido, ya que puede ser importante para su salud. Por ello la elección del tipo de identificación depende del protocolo de investigación y también de la posibilidad de quebrantamiento de confidencialidad, que generalmente se trata de evitar. Una identificación directa no provee mucha seguridad si se quiere mantener confidencialidad, como ocurre muchas veces con la investigación genética. Por otra parte, para el investigador, el valor del material biológico está en el tejido mismo y, a menudo, en la información clínica asociada, sin necesidad de tener que conocer la identidad de la persona de la que proviene el tejido. Se requiere, entonces, un acuerdo con la persona de la que procede la muestra, después de haber sido convenientemente informado sobre cómo han de ser identificadas las muestras.

Hasta qué nivel una muestra puede ser vinculada con la identidad de su origen, es parte significativa determinante en la evaluación de riesgos y beneficios atribuibles a la investigación en seres humanos.

Registros Médicos.

El registro médico contiene información sobre el estado de salud de un paciente: consideraciones sobre la enfermedad del paciente, resultados de análisis y pruebas realizadas, el tratamiento seguido y el proceso de la enfermedad. Es un instrumento clave para planear, coordinar y evaluar el cuidado médico del paciente.

Además de contener información acerca de la salud del paciente, un registro médico puede contener información acerca de relaciones familiares, comportamiento sexual, drogadicción, e incluso pensamientos y sentimientos privados de sesiones de psicoterapia.

La demanda de poder acceder de forma sencilla a los datos de los pacientes y de

⁴ *Ibid.*

estructurar los mismos de forma estándar ha contribuido a desarrollar programas de computación. Los sistemas de registro deben ser capaces de aceptar diferentes datos que provienen de diferentes lugares (proceso de la enfermedad redactado por el médico tratante, radiología, laboratorio, etc.).

Se pretende que el paciente tenga el control sobre la autorización de poder usar los datos almacenados en su registro y cualquier anotación adicional, modificación, diseminación, uso secundario o eliminación del registro, de esta manera preservando su privacidad.

Aparte de contener información sobre la enfermedad de un paciente, el registro médico puede tener otros usos⁵:

- Para el paciente: informar acerca de cómo debe proceder en su cuidado y probar que ha estado enfermo, ya sea para ser reembolsado por un seguro médico o para tomar una acción legal.
- Para el profesional de la salud: asegurar la calidad del trabajo realizado, probar lo que se ha hecho en el caso de tener que defenderse legalmente, que pueda ser estudiado con propósitos educacionales y traspasar la información a otro centro de salud.
- Para la investigación: la realización de estudios comparativos de desarrollo del conocimiento y la práctica de intervenciones efectivas en el cuidado del paciente.
- Para Instituciones, directores y administrativos: sirve para obtener datos económicos, prueba de lo realizado cuando hay una evaluación externa, análisis de riesgos, propósitos médico legales, para acreditación, para tomar decisiones y planificar, y para programas educacionales.
- Para la comunidad: propósitos estadísticos, medicina preventiva, salud pública.

Consentimiento informado.

Debido a que revelar información clínica de personas puede causar daños, el científico debe asegurar que aquéllos que participan en la investigación estén adecuadamente protegidos de daños innecesarios. Se trata también de garantizar que a los sujetos se les da la oportunidad de tomar decisiones informadas con respecto a los posibles usos de sus materiales biológicos.

En la obtención de consentimiento informado es importante tener en cuenta⁶:

- Explicar los propósitos de la investigación que se está llevando a cabo.
- Describir los posibles riesgos o molestias derivados del procedimiento de obtención de muestras biológicas.
- Asegurar la voluntariedad de la participación en el estudio.
- Los procedimientos a usar para proteger la confidencialidad y privacidad de los identificadores personales que serán vinculados con el origen del material biológico o registro.

⁵ Ver, por ejemplo, *Health Information and Record Services – Policies and Procedures* Duke University Hospital. [Sitio en Internet]. Disponible en <http://hirs.mc.duke.edu/recserv.nsf/web/policies+and+procedures> Acceso en marzo 2003.

⁶ Ver *CIOMS Internacional Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002: Commentary Guideline 18 and Commentary Guideline 4. pp. 75, 32.

- Los límites que tiene el investigador en cuanto a garantizar confidencialidad y las consecuencias sociales adversas previstas por el quebrantamiento de la confidencialidad.
- La información acerca de la seguridad y derechos de propiedad de los materiales biológicos almacenados.
- El derecho del sujeto a pedir, en cualquier momento, que el material biológico o los registros -o las partes de los registros que puedan considerarse delicados, sea destruido o que se elimine el identificador usado.
- Los planes del investigador, si es que los hay, de destruir o quitar los identificadores personales a los registros o muestras.
- La información acerca de cuánto tiempo ha de estar almacenada la muestra biológica.
- Si el sujeto podrá tener acceso futuro a información que pueda tener relevancia clínica para él. Esto se hará si la información obtenida es válida y confirmada científicamente.
- Si la información obtenida podría conducir a estigmatización, discriminación a problemas psicosociales.
- Las condiciones bajo las que los investigadores tendrán que contactar a los sujetos de investigación para obtener autorización adicional para un uso secundario.
- La información acerca del posible uso secundario del material almacenado, si podría haber usos no anticipados, o la posible creación de una línea celular inmortalizada en base al material, o si se limitará el tipo de estudio que se pueda realizar.
- Que se debe informar si el investigador tiene la expectativa de que el material recolectado pueda ser comercializado o enviado a un patrocinador comercial, y estipular si el sujeto podrá tener acceso a beneficios financieros.

En el caso de que no se pueda obtener consentimiento informado, porque la persona haya muerto o sea imposible localizarla o porque se trate solo de obtener datos de un registro médico sin riesgos para el paciente, hay que tener en cuenta que:

- Se debe obtener autorización por comités de evaluación ética y científica.
- Se deben proteger los derechos e intereses de los pacientes y allegados.
- Se debe mantener la privacidad y garantizar la confidencialidad.
- La información que se espera obtener debe tener importancia científica.
- El estudio sería impracticable si fuera impuesto el requisito del consentimiento informado⁷.

Mantener la confidencialidad.

Se debe mantener confidencialidad siempre que se mantengan datos referentes a sujetos identificables. El investigador debe garantizar la confidencialidad al sujeto y tomar provisiones para mantenerla. Mantener la confidencialidad consiste en no proporcionar información a otro que no sea el sujeto, o a personas que hayan sido designadas por el sujeto por escrito. En la mayoría de las investigaciones, garantizar la confidencialidad es solo cuestión de seguir ciertas prácticas, tales como:

- Codificar el material sustituyendo los identificadores por los códigos.
- Almacenar separadamente los datos personales.
- Acceso limitado a los datos identificadores.

⁷ Ver CIOMS *Internacional Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002: Commentary Guideline 4. p.32.

- Actitud de confidencialidad en el lugar de trabajo.
- Almacenar los datos de la investigación en cabina cerrada con llave.
- Hacer los datos anónimos.

La dificultad de mantener la confidencialidad está en que cada vez aumenta más el número de personas que son autorizadas a tener acceso a los registros. Ya no es sólo el médico o la enfermera, también tienen acceso otros profesionales de la salud, los responsables financieros, las secretarías que almacenan los datos, los especialistas en pagos y los trabajadores sociales. Además, puede haber organizaciones que usen los registros médicos para tomar decisiones de empleo. Por ello, la Sociedad Norteamericana de Genética Humana ha recomendado que los investigadores informen a los individuos de que no se puede garantizar la confidencialidad y especificar sus límites⁸.

Por su particular naturaleza, la investigación genética presenta una atención especial a cuestiones de confidencialidad, ya que⁹:

- La información genética puede afectar a familiares del sujeto o a grupos étnicos.
- La información genética puede tener significado simbólico determinante de la salud futura y del comportamiento para el individuo, la familia o la comunidad con una cultura particular.
- La información genética tiene el potencial de asignar al sujeto con características que conduzcan a estigmatización social o discriminación.
- El conocer la susceptibilidad a una cierta enfermedad incurable puede causar ansiedad y trastornar las relaciones familiares.

La Sociedad Norteamericana de Genética Humana ha recomendado que los investigadores utilicen como estrategia a una tercera persona independiente que codifique las muestras con códigos inaccesibles, a menos que circunstancias específicas requieran una decodificación¹⁰.

Mantener la privacidad.

Cada vez más, los sistemas de salud almacenan la información de forma computacional para facilitar la fluidez en la transmisión de datos clínicos relevantes. Esto tiene un efecto positivo en la práctica clínica, pero magnifica la preocupación acerca de la privacidad de cierta información genética y médica y sobre la dificultad de mantener la confidencialidad. Surge el problema de quién tiene acceso a estos datos, hay preocupación sobre la seguridad de su protección y si se puede identificar a los individuos a través de los datos. Se plantea la cuestión del uso secundario de especímenes, cuando se recolectaron con un propósito y luego se usaron para la investigación sin consentimiento y se pueden revelar inadvertidamente datos privados; por ejemplo, en la construcción de una genealogía familiar para una enfermedad usando marcadores genéticos, un individuo podría fácilmente

⁸ American Society of Human Genetics. Statement on Informed Consent for Genetic Research. *American Journal of Human Genetics* 1996; 59: 471-474.

⁹ Ver Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. *Journal of American Medical Association* 1997; 227: 1468.

¹⁰ American Society of Human Genetics. *Response to the NBAC on ethical issues surrounding research using human biological samples* (January 15, 1999).

ser identificado sin necesidad de que se publicasen los nombres¹¹. Lo que se busca es que los derechos e intereses de las personas de quien procede el material biológico o registro médico sean protegidos y que la persona pueda tener alguna forma de control sobre el material suyo recolectado, sobre todo si permanece identificable.

La Organización Internacional responsable del Proyecto del Genoma Humano ha reconocido la privacidad de los bancos de ADN y la necesidad de proteger contra el acceso no autorizado, implementando mecanismos que garanticen la confidencialidad de la información genética. Recomienda que la información sea codificada, que se establezcan procedimientos de control de acceso y que se desarrollen normas para la transferencia y conservación de los materiales biológicos¹².

Consideraciones éticas en colaboraciones.

Si se analiza material biológico recolectado en otra institución, hay que asegurarse de que estos materiales hayan sido éticamente recolectados y no obtenidos en condiciones de coerción o sin consentimiento. Si se realiza en otro país, etnia o población con una cultura particular, hay que tener sensibilidad en respetar el carácter simbólico que se les dé en esa cultura a partes del cuerpo o tejidos. Es importante el diálogo con la comunidad y la consulta sobre la propiedad de los procedimientos científicos¹³.

Derecho de propiedad.

El respeto por los derechos humanos y por la dignidad de la persona constituye el fundamento ético y legal para excluir tejidos humanos y células como posibles objeto de comercio. Algunos mantienen que las muestras biológicas humanas deberían estar disponibles para todo científico sin costo. Como las muestras biológicas son parte de la persona, al usarse con propósitos de investigación, se asume que no debe asociarse con ningún beneficio financiero. La UNESCO, en su Declaración sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, reconoce la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana, así como su dignidad y diversidad y que el genoma humano en su estado natural no debería ser usado como objeto de comercialización¹⁴. Pero, al tratarse de una recomendación, no es obligatoria para los estados miembros. También, la Organización Internacional del Proyecto del Genoma Humano (HUGO) considera al genoma humano como parte de la “herencia común de la humanidad”, por tanto, no se debe patentar ni comercializar. La organización recomienda que no se hagan incentivos indebidos por compensación a los participantes, familias o poblaciones. Esta prohibición no incluye acuerdos con individuos, familias, comunidades o poblaciones con la intención de transferir

¹¹ Botkin JR, McMahon WM, Smith KR, Nash JE. Privacy and Confidentiality in the Publication of Pedigrees: A Survey of Investigators and Biomedical Journals. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 1808-1812

¹² Ver HUGO *Statement on the Principled Conduct of Genetic Research* (1996). [Sitio en Internet]. Disponible en <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm> Acceso en Marzo de 2003.

¹³ Ver CIOMS *Internacional Ethical Guidelines for Biomedical research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002: Commentary Guideline 8. p.47.

¹⁴ UNESCO *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights* (1997), articles 1 and 4. [Sitio en Internet]. Disponible en <http://www.unesco.org/ibc/en/genome/projet/> Acceso en marzo de 2003.

tecnología, capacitación local, investigación compartida, provisión de atención médica o de infraestructura informativa, o reembolso de gastos incurridos por participar en la investigación¹⁵.

A pesar de estas recomendaciones, el hecho es que las empresas biotecnológicas norteamericanas ya han comenzado a patentar muestras genéticas humanas y a comercializarlas, lo que abre las puertas a que esta actividad se extienda a nivel mundial. Se tiene la preocupación de que, si se prohibiese el patentar, las compañías biotecnológicas invertirían mucho menos en la investigación y ello produciría un retraso en el avance del conocimiento científico y aplicado.

En general los hospitales consideran que ellos son los propietarios de las muestras biológicas y de los registros médicos y, por tanto, se hace una distinción entre el ser propietario y el derecho a acceder o duplicar los datos que contienen los registros, y a tomar parte en las decisiones sobre el uso de las muestras biológicas. Hasta ahora, la práctica general ha sido que la información pertenece al investigador o el equipo que lo realiza y el individuo que ha sido sujeto no tiene derecho legal a tal información. La demanda de que los sujetos debieran ser propietarios de sus muestras, aun cuando sean utilizadas en la investigación, constituye la visión minoritaria¹⁶. La primera controversia con respecto al derecho de propiedad de tejidos y células humanas surgió con la demanda judicial en 1984 contra UCLA Medical Center en California por el paciente John Moore, por la formación de una línea celular a partir de una muestra de su leucemia en el bazo. Moore argumentó que tenía derecho a compartir los beneficios económicos derivados del uso comercial de la línea celular que la universidad había patentado, y que tenía derecho de propiedad a sus células y derivados; de otro modo constituía una forma de explotación por no poder tener control sobre el uso de partes propias del cuerpo y un abuso en el proceso de consentimiento informado. La Corte dictó en favor de la Universidad, preocupada de que, si se reconociesen los derechos de propiedad a los pacientes, esto produciría el efecto de que los investigadores no se atreviesen a llevar a cabo ningún estudio con muestras biológicas humanas y también interferiría con el intercambio libre de información, fundamental para el progreso científico.

El Consejo de Investigación Médica británico considera que la organización patrocinadora es la propietaria de las muestras, mientras que el investigador actúa como custodio, por tanto tiene la responsabilidad de controlar el acceso y garantizar la protección de la confidencialidad. La organización patrocinadora determina el propósito de las muestras y si están disponibles para propósitos comerciales, académicos o de investigación¹⁷. Si se considerase a las muestras biológicas como propiedad del individuo del que proceden, esto permitiría a las personas la posibilidad de negociar un posible beneficio comercial¹⁸. Otro

¹⁵ HUGO *Ethical, Legal and Social Issues Committee, Statement on the Principled Conduct on Genetic Research* (1996). [Sitio en Internet]. Disponible en <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/conduct.htm> Acceso en marzo de 2003.

¹⁶ Ver Reilly PR. Efforts to Regulate the Collection and Use of Genetic Information. *Archives Pathology Laboratory Medicine* 1999; 123: 1066-1070.

¹⁷ MRC *Working Group on Collections of Human Tissue and Biological Samples for use in Research* 1999. [Archivo PDF en Internet]. Disponible en http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue_guide_fin.pdf Acceso en marzo de 2003.

¹⁸ Esto ha sido propuesto por Knoppers BM. Status Sale and Patenting of Human Genetic Material: An International Survey. *Nature Genetics* 1999; 22: 23-26.

problema se produce en la provisión de pruebas genéticas clínicas, sea para diagnóstico o para terapia, o para prácticas académicas o educativas en la Universidad. El tener que pagar por los derechos de patente para usar las pruebas impone dificultades administrativas y encarece su uso. Existe la preocupación de que cada vez va a ser más difícil extraer material genético de tejidos, porque se incrementará la posibilidad de entrar en dificultades legales y ser demandado por las compañías biotecnológicas que son dueñas de las patentes¹⁹. Pero, en general, se sigue la práctica de que, al obtenerse muestras biológicas, el investigador debe informar al participante que su muestra puede ser usada comercialmente, pero que no tiene derecho a compartir los beneficios que podrían resultar.

Las pautas no aclaran quién tiene derecho de propiedad de las muestras biológicas ni tampoco se pronuncian sobre la eticidad de su comercialización.

Conclusión

Las pautas constituyen un esfuerzo para guiar la evaluación ética de la investigación biomédica en seres humanos, con aplicación en países en vías de desarrollo. Hay una preocupación evidente por garantizar la eticidad del proceso de obtención de consentimiento informado y por evitar riesgos innecesarios para los sujetos de investigación, con la finalidad de respetar la autonomía y dignidad de los sujetos de investigación. Con el tiempo, estará más regulada la utilización de las muestras biológicas humanas, por las especificaciones realizadas al obtener las muestras, como se propone en las presentes pautas. Éstas dejan cierta libertad para que sean los comités de ética los que decidan sobre la eticidad del uso de muestras biológicas humanas en la investigación, ya que existe mucha variabilidad en la forma como se han obtenido especificaciones en el pasado.

Sin embargo, hay aspectos sensitivos que las pautas no definen, como es el de la comercialización de las muestras biológicas humanas y sobre quién tiene derecho de propiedad sobre las mismas, posiblemente porque hay intereses económicos internacionales que tienen más fuerza que las definiciones éticas. Otro aspecto que no se define es la investigación en embriones o en células madre embrionarias, lo que originaría una gran controversia ética que las pautas no se han atrevido a dilucidar.

¹⁹ Ver Agres T. Researches, Institutions and Patents. New Mexico Case Presents Extreme Example of Contentious Situations. *The Scientist* 2002; 16: 18.

ELECCIÓN DE CONTROL EN ENSAYOS CLÍNICOS
EL PROBLEMA ÉTICO DEL USO DE PLACEBO
COMENTARIO A LAS PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS CIOMS 2002

Eduardo Rodríguez Yunta

¿Qué es un placebo?

Un placebo consiste en el uso de una sustancia o procedimiento farmacológico, o biomédicamente inerte para la condición del paciente, con el propósito de usarlo como control, para determinar la efectividad y seguridad de una terapia experimental en un ensayo clínico. El efecto placebo se refiere a los beneficios de salud, fisiológicos o psicológicos, que se producen por un tratamiento que no debería tener ningún efecto. Un placebo puede tomar muchas formas. Algunas veces se usa un terrón de azúcar u otra sustancia inerte cuando se prueba un medicamento. También puede consistir en un simulacro; por ejemplo, en estudios de acupuntura, el grupo placebo puede recibir acupuntura en localizaciones separadas ligeramente de los puntos específicos. También se puede usar una sustancia activa, pero que produzca inesperados efectos beneficiosos, como por ejemplo usar antibióticos para enfermedades respiratorias de origen viral.

Existe considerable controversia sobre si el uso de placebo tiene algún efecto en resultados médicos. Hrobjartsson y Gotzsche argumentan que se ha exagerado el efecto placebo; su estudio revela que algunas veces se confunde el efecto placebo con la regresión o la tendencia cíclica de algunas enfermedades a regresar espontáneamente¹. El efecto placebo puede sobreestimarse si existe poco conocimiento de las variaciones en los síntomas de la enfermedad en estudio. En una enfermedad, hay factores que pueden atribuirse equivocadamente al efecto placebo: mejoría espontánea en algunos pacientes, fluctuación de síntomas, mejoría del cuidado médico durante el estudio, sesgos en la medida de escalas subjetivas de mejoría².

Con todo, el efecto placebo es real. Existe evidencia científica de que el placebo tiene un efecto analgésico que se corresponde con la producción de neurotransmisores opiáceos, ya que sustancias antagónicas de las opiáceas anulan el efecto placebo³. También, un placebo puede ejercer una mejoría motora que depende de la liberación de dopamina en

¹ Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the Placebo Powerless? An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1594-1602.

² Ver Hart C. Understanding it Can Help Avoid Flawed Study Designs. *Modern Drug Discovery American Chemical Society* 1999; 2: 30-40.

³ Ver Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and Opioid Analgesia – Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* 2002; 295: 1737-1740. Ver también Fields HL, Price DD. Toward a Neurobiology of Placebo Analgesia. En: Harrington A, ed. *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge MA: Harvard University Press; 1997: 117-137.

la corteza cerebral, que levanta el estado de ánimo y ayuda a la mejoría. Se ha demostrado que pacientes con la enfermedad de Parkinson liberan dopamina en el cerebro en respuesta al placebo, igual que si se utilizara una droga activa⁴. Además, evidencia reciente sugiere que la expectativa de beneficio clínico activa la respuesta al placebo como un mecanismo de respuesta del organismo cuando se espera recompensa⁵. Al disminuir la ansiedad, pueden desaparecer síntomas que son causados por la respuesta del cuerpo a tensiones. La confianza en el tratamiento hace que sea más posible el efecto placebo. Cada vez más se demuestra que el efecto placebo opera a través de mecanismos psicosociales, como la fe, la confianza, el condicionamiento o la expectativa. Estos mecanismos producen respuestas fisiológicas que disminuyen los síntomas de la enfermedad. Un estudio reciente demuestra que existe poca diferencia entre la mayoría de los antidepresivos que se usan y el efecto placebo⁶. Una forma de explicar el efecto placebo es que las personas que sufren de síntomas que se repiten por padecer una enfermedad crónica, a menudo se deprimen y la depresión produce síntomas que el paciente atribuye a la enfermedad que padece. La esperanza promisoría que produce el recibir un tratamiento puede hacer que desaparezcan los síntomas depresivos y el paciente experimentaría una mejoría que podría explicar el efecto placebo.

Para los proponentes de medicina alternativa, el mecanismo de acción puede ser el mismo que el que produce el efecto placebo. El efecto placebo parece tener relación con los efectos similares que producen ciertas terapias alternativas como la meditación, las prácticas devocionales o las creencias religiosas. El hecho es que mente y cuerpo no son dos estructuras independientes al modo cartesiano, hay una evidente interacción entre ellas.

Mérito científico del uso del placebo

El ensayo clínico aleatorio representa uno de los avances metódicos más representativos de la experimentación con nuevas terapias y procedimientos. Las comparaciones de dos tratamientos pueden ser de equivalencia o de superioridad. Son de equivalencia cuando los resultados muestran eficacia similar de los dos tratamientos. Son de superioridad cuando un tratamiento se muestra superior en eficacia, en el sentido de que agregan alguna ventaja o promueven algún beneficio. Para demostrar confiabilidad científica se diseñan ensayos clínicos en que se comparan los efectos de la intervención que se investiga -sea terapia, prevención o diagnóstico- en sujetos asignados al grupo experimental, con los efectos que se producen en sujetos extraídos de la misma población y asignados al grupo control. Normalmente, el grupo control puede recibir un tratamiento de efectividad comprobada y compararse los resultados con la intervención en investigación. Pero hay circunstancias en que se hace necesario el uso de un control por placebo para obtener validez científica. Cuando se usa como control un placebo, se trata siempre de demostrar que el tratamiento en ensayo es superior al placebo; si no, no hay demostración de eficacia. Un procedimiento estándar consiste en asignar sujetos al grupo experimental o control al

⁴ Ver De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. *Science* 2001; 293: 1164-1166.

⁵ Ver De La Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The Biochemical Bases for Reward. Implications for the Placebo Effect. *Evaluation Health Profession* 2002; 25: 387-398.

⁶ Ver Kirsch I, Moore T, Scoboria A, Nicholls SS. The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment, American Psychological Association* 2002; 5: article 23.

azar para evitar sesgos y otras variables que pudieran distorsionar los resultados. Como protección adicional se usa la retención de información: el sujeto puede no saber en que grupo está (si el de control o el de tratamiento, procedimiento simple ciego) o ni el investigador ni el sujeto lo sabe (doble ciego).

El uso de placebo tiene varios beneficios, ya que se considera que genera datos científicos válidos:

- 1) Proporciona un mayor grado de objetividad en las medidas.
- 2) Proporciona protección contra posibles deseos subconscientes del paciente de complacer al investigador.
- 3) Controla actitudes del paciente o del médico que podrían influir en el resultado del estudio.
- 4) Proporciona algún nivel de protección contra el fraude cuando un paciente o el médico tiene intereses financieros o de otro tipo en demostrar un resultado particular.

Se sabe que el contexto es importante en el tratamiento médico. Las palabras y actitudes de médicos y enfermeras pueden tener un gran impacto en el paciente, de modo que en cualquier investigación puede haber un efecto placebo encubierto. El hecho de simular una intervención ya produce una diferencia; no es lo mismo que no recibir ningún tratamiento. El simple contacto con un profesional que produce respeto, puede aliviar la ansiedad. Los beneficios de cualquier intervención terapéutica en la práctica clínica pueden ser incrementados por el efecto placebo. Y, a la inversa, se pueden producir respuestas adversas al placebo como consecuencia de la desconfianza hacia los médicos⁷. El usar placebo como control elimina este posible sesgo, ya que los resultados podrían ser muy diferentes con el mismo medicamento de un centro de estudio a otro.

Ética del uso de placebo

El conflicto de que un paciente incluido en un estudio pueda caer en el grupo placebo tiene serias repercusiones, tanto para el investigador como para el sujeto de investigación, así como para el mismo estudio. Al experimentar usando placebo como control, se desconsidera el tratamiento individual de los pacientes presentes, sacrificando al individuo por el bien de la sociedad. Si realmente se da la información completa del procedimiento, es fácil que el paciente no acepte participar, a menos que se le garantice que no recibirá placebo.

La investigación en seres humanos no es ética si los resultados de la experimentación no proporcionan conocimiento útil. La ética de usar placebos en ensayos clínicos ha originado mucha preocupación. Hay tres cuestiones éticas que se necesita responder para evaluar la eticidad del uso de placebo: 1) El uso de placebo, ¿ayudará a responder cuestiones científicas relevantes? 2) ¿Es ético esconder información al paciente? 3) ¿Es ético negar un tratamiento al paciente? Se debe demostrar que el retener la información tiene mérito científico y si el

⁷ Ver Hart C. Understanding it Can Help Avoid Flawed Study Designs. *Modern Drug Discovery American Chemical Society* 1999; 2: 30-40.

hacerlo no causaría perjuicio al paciente. No se debe interferir, por ejemplo, con otro tratamiento que el paciente esté recibiendo; por ello, se deben establecer restricciones apropiadas de reclutamiento de pacientes y permitir que éstos puedan renunciar a la investigación en cualquier momento por razones médicas. Para que sea ético retener información parcial, generalmente se le dice al paciente que va a participar en un estudio aleatorizado y que podría ser asignado tanto al grupo placebo como al grupo tratado con un medicamento a prueba, y que sabrá a qué grupo fue asignado una vez que el estudio se haya completado. El paciente debe saber que se le está reteniendo información por propósitos del estudio. Se denominan estudios doble ciego cuando ni el sujeto ni el investigador conocen quién está recibiendo tratamiento y quién el placebo, sólo el que diseña el experimento lo conoce. El investigador está obligado a justificar por qué es necesario usar un placebo como control, tanto al sujeto como a los comités de evaluación ética y científica. En el diseño de un ensayo clínico para probar la eficacia de un nuevo medicamento -cuando ya existe un medicamento de efectividad comprobada-, el ensayo debe realizarse comparando la eficacia del nuevo medicamento con la del ya existente, a menos que sea éticamente justificado el usar un placebo. La Declaración de Helsinki requiere que todo paciente tiene derecho al mejor juicio clínico de su médico y a tener acceso a métodos terapéuticos y de diagnóstico de efectividad comprobada. Se ha criticado el uso de placebo en ensayos de muestras pequeñas, ya que las medidas están sujetas a error estadístico considerable y el estudio no sirve para responder si el nuevo tratamiento es efectivo con respecto a tratamientos de efectividad comprobada; pero para las compañías farmacéuticas es más barato usar diseños placebo con pequeñas muestras y evitan comparar sus medicamentos con otros que podrían hacerle competencia⁸. Por otro lado, no se puede saber si una nueva medicina tiene algo de eficacia, cuando su efectividad es inferior a un tratamiento estándar, si no se compara con un placebo. También, hay que considerar el hecho de que no se pueden comparar dos estudios, uno hecho con placebo como control y otro con tratamiento activo como control, ya que se hacen en diferentes tiempos y con diferentes pacientes.

El Dr. Freedman ha incorporado la noción de “incertidumbre (equipoise) clínica”, que es considerada como la fundación moral para ensayos clínicos controlados y aleatorizados: éticamente, para que se inicie un ensayo clínico, debe haber incertidumbre en la comunidad de expertos médicos en práctica médica sobre el tratamiento preferido para una afección determinada⁹. También, a veces se necesita reformular el carácter terapéutico de un medicamento cuando se evalúan terapias para las que hay dudas de peso acerca de su ventaja terapéutica neta, por ejemplo, que tuviera potenciales efectos secundarios dañinos. Cuando hay equipoise, el experimento clínico es ético. Si se sabe que el tratamiento es superior al uso del placebo, entonces es inapropiado incluir un grupo control por placebo. Se ha definido el equipoise como un estado de equilibrio¹⁰. La equipoise clínica requiere que se calcule, para los tratamientos en un ensayo controlado y aleatorizado, el índice terapéutico (proporción de beneficios versus daños) comparable entre ellos y con una terapia estándar (si no está incluida en uno de los tratamientos). El uso de placebo es ético si existe proporción entre el tratamiento a investigar y el placebo, tomando en

⁸ Ver Rothman KJ, Michels KB. The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 394-398.

⁹ Freedman B. Placebo Control Trials and the Logic of Clinical Purpose. *IRB: A Review of Human Subjects Research* 1990; (6)12.

¹⁰ Webster M.

consideración lo que se sabe acerca de su eficacia y efectos colaterales; para ser investigada, la expectativa de beneficio debe sobrepasar la de los riesgos. La incertidumbre puede mantenerse en diferentes niveles: falta de consenso en la comunidad científica o incertidumbre del médico individual; para Freedman, para que haya equipoise, y se pueda aceptar el uso de placebo en un ensayo clínico, debe existir auténtica incertidumbre a nivel de la comunidad médica, en vez de insistir en la evidencia de que haya equivalencia en los tratamientos en cuanto a preferencia durante la duración del ensayo, lo cual es imposible de conseguir¹¹. Sin embargo, no hay acuerdo en cuanto al número mínimo de médicos que se requiere han de tener la incertidumbre. Hay que tener en cuenta que muy raramente existe verdadera neutralidad al comienzo de una investigación. Nadie iniciaría una intervención de investigación si no hubiera expectativa de mejoría en el tratamiento o la creencia de que la terapia estándar pudiera no funcionar. Pero, tener expectativa no es lo mismo que tener conocimiento, por lo que se puede estar en estado de equipoise a pesar de tener expectativas optimistas. Se puede usar éticamente el placebo aunque no haya equipoise, cuando el retardar el tratamiento no suponga un riesgo sustancial y cuando los pacientes en placebo, si se deterioran por la enfermedad, podrían pasar a la sección de tratamiento¹². En Estados Unidos se prefiere el uso del término “equipoise clínica”, que refleja incertidumbre colectiva o estado de “no resolución de controversias”, como la base ética de aceptación de un estudio controlado aleatorizado, mientras que en Inglaterra se prefiere el uso del “principio de incertidumbre”. Según el principio de incertidumbre, un paciente puede recibir un tratamiento experimental si, y solamente si, el médico responsable tiene incertidumbre sobre cuál de los posibles tratamientos es más apropiado para ese paciente. Un paciente no debe recibir tratamiento experimental si el médico responsable del paciente tiene certeza razonable, por razones médicas o no médicas, de que tal tratamiento es inapropiado para este individuo particular, en comparación con no recibir tratamiento o recibir otro tratamiento que se le pudiese ofrecer¹³. Además, podría exponerse a no recibir terapia a personas en las que se presume agravamiento por su enfermedad. Un médico que está convencido de que un tratamiento es mejor que otro para un paciente en particular, éticamente no puede elegir al azar que tratamiento darle; debe hacer lo que cree que es mejor para el paciente, a objeto de mantener su fidelidad para con el paciente. Por ello, el médico que cree saber la respuesta no debe hacer entrar a su paciente en un ensayo. Si el médico tiene incertidumbre acerca de qué tratamiento es mejor para el paciente, el ofrecerle participar en un ensayo aleatorizado es aceptable y no viola su deber. Para algunos autores, el principio de incertidumbre no parece una base moral sólida para realizar ensayos controlados aleatorizados. Sería imposible demostrar que un médico se equivocase al incluir a un paciente en un ensayo. En cambio, el concepto de equipoise reconoce explícitamente que no es el médico individual sino la comunidad de médicos la que establece los estándares de la práctica médica¹⁴. Un médico puede ofrecer a un paciente el participar en un ensayo cuando existe un desacuerdo honesto profesional entre los expertos médicos acerca de cuál es el tratamiento preferido¹⁵.

¹¹ Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *New England Journal of Medicine* 1987; 317: 141-145.

¹² Ver CIOMS. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002: Guideline 11. p.54.

¹³ Ver Peto R, Baigint C. Trials: the Next 50 Years. *British Medical Journal* 1998; 317: 1170-1171.

¹⁴ Ver Weijer C, Shapiro SH, Glass KC. Clinical Equipoise and not the Uncertainty Principle is the Moral Underpinning of the Randomised Controlled Trial For. *British Medical Journal* 2000; 321: 756.

¹⁵ Ver Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *New England Journal of Medicine* 1987; 317: 141-145.

La segunda parte de la equipoise clínica establece que: “el ensayo debe diseñarse de tal forma que sea razonable esperar que, si se concluye satisfactoriamente, la equipoise clínica será puesta en cuestión”. En otras palabras, los resultados de un ensayo exitoso deberían ser lo suficientemente convincentes como para resolver la disputa entre los médicos¹⁶. Para otros, la moralidad pertenece tanto al individuo como al grupo colectivo. Como los individuos, la comunidad médica también falla. En el caso de ensayos clínicos controlados, el médico investigador tiene un papel doble con obligaciones conflictivas y con conflicto de intereses. El papel del científico está dirigido a beneficiar futuros pacientes desconocidos. El papel de médico está dirigido al paciente actual. En principio, un médico para ser ético debe hacer lo que cree que es mejor para su paciente. No importa que su certeza provenga de estudios científicos, de la experiencia personal o anecdótica, o que esté de acuerdo o diverja del punto de vista de la comunidad médica; la responsabilidad reside en el médico que lleva a cabo el ensayo¹⁷. Esto abre la pregunta de cuántas inconveniencias puede sufrir una persona por propósitos de investigación. En parte, la declaración de Helsinki del 2000, en el párrafo 29, causó problemas en la interpretación, ya que sólo se permitiría el uso de placebo cuando no existe terapia de efectividad comprobada; pero la Asociación Médica Mundial se retrajo de esta afirmación en el 2001. Para la Asociación Médica Mundial, se puede usar placebo cuando, por razones científicas y metodológicas, su uso es necesario para determinar la eficacia o seguridad de un método profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, o cuando se investiga uno de estos métodos para una condición menor y el paciente que recibe placebo no es sometido a riesgos adicionales de seriedad o a daño irreversible. Este planteamiento ha sido reafirmado en las presentes pautas CIOMS 2002.

Se justifica éticamente el uso de control por placebo, de acuerdo a las pautas CIOMS 2002¹⁸, cuando: no existe un tratamiento de efectividad comprobada o se ha demostrado que la terapia estándar no es mejor que el placebo; cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de los síntomas; cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos.

Uso del control por placebo en países en desarrollo.

El uso de experimentos con placebo en países en desarrollo es especialmente controversial. Puede que exista un tratamiento de efectividad comprobada, pero que no esté disponible localmente por razones administrativas y económicas. Un ejemplo fue una serie de ensayos llevados a cabo en los 90 en África, que evaluaba el uso en dosis de corta duración de zidovudine, para prevenir la transmisión de la madre al hijo de VIH. La mitad de los pacientes recibieron placebo, pero si se hubiera hecho el ensayo en Estados Unidos, la investigación no hubiera sido ética, ya que existía un tratamiento superior al placebo. En comunidades donde no hay acceso a tratamiento de ningún tipo, el concepto de mejor tratamiento disponible, según es definido en países desarrollados, no tiene sentido. La

¹⁶ *Ibid.*

¹⁷ Esta es la posición de Enkin MW. Clinical Equipoise and not the Uncertainty Principle is the Moral Underpinning of the Randomised Controlled Trial Against. *British Medical Journal* 2000; 321: 757-758.

¹⁸ Ver CIOMS. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002. Guideline 11. p.54.

investigación en salud en países en desarrollo debe tener en cuenta las necesidades locales de salud y sus prioridades. Otro ejemplo fue el ensayo de Malarone. La prueba fue hecha en nativos de Kenya, Indonesia y Gabón, pero los beneficiarios estaban restringidos a personas que viajaban a países con malaria endémica.

Otro ejemplo lo constituyen los ensayos de la infección por VIH/SIDA controlados por placebo, para estudiar la transmisión materno-fetal del VIH en países en desarrollo¹⁹. A los sujetos que participaban en la investigación se les dio placebo, aunque un tratamiento de eficacia comprobada venía siendo suministrado habitualmente a mujeres embarazadas en los países industrializados. Por razones éticas, no podía realizarse en Estados Unidos. Se usó el régimen “076” de AZT, que es muy costoso, pero en dosis reducida, vía oral en vez de intravenosa y al final del embarazo en vez de a la mitad. El Grupo de Investigación en Salud del Ciudadano Público criticó el estudio aduciendo que la investigación infringía principios del Código de Nuremberg y CIOMS y la Declaración de Helsinki: “En cualquier estudio médico, a todo paciente, incluidos los de un grupo control si lo hubiera, se le debe asegurar el mejor método de diagnóstico y terapéutico de efectividad comprobada”. “Las normas éticas del país del organismo patrocinador deben prevalecer cuando la investigación se realiza en otro país”. “Las normas éticas no deben ser menos exigentes que las del país del organismo patrocinador”. Por su parte, el Instituto Nacional de la Salud Norteamericano, patrocinador del estudio, respondió diciendo que: 1) El “estándar de atención” para mujeres VIH positivas en países en desarrollo es ausencia de tratamiento. 2) Un ensayo controlado por placebo puede llevarse a cabo con muchos menos sujetos humanos y puede completarse en menos tiempo de lo que podría un estudio controlado por AZT. 3) El régimen actual de tratamiento con AZT no es asequible ni lo será nunca para los países en desarrollo. 4) Si el régimen experimental más barato resulta eficaz, podría emplearse en los países en vías de desarrollo.

El requisito de que el medicamento en investigación se haga “razonablemente disponible” para la población en que se investiga, constituye una exigencia ambigua. En la práctica, el criterio de poner al alcance de los países en desarrollo ciertos medicamentos puede ser bastante dificultoso y las compañías farmacéuticas no estarían dispuestas a invertir en una investigación que podría resultar muy costosa. De hecho, en la controversia de los ensayos de la infección por VIH/SIDA controlados por placebo para estudiar la transmisión materno-fetal del VIH en países en desarrollo, aunque la terapia experimental era menos costosa, tampoco estaría su costo al alcance de la población en África. Se hacen necesarias por tanto, disposiciones, en acuerdo con las autoridades de salud del país anfitrión, para hacer asequibles los costos. Para los países en desarrollo, puede ser ventajoso el que se realicen ensayos clínicos en su población si se trata de una enfermedad relevante en el país y si se tratara de encontrar terapias efectivas menos costosas al alcance real de la población media; de esta manera se podría hablar de beneficio para el país.

La preocupación es que los países desarrollados podrían explotar a los países en desarrollo para evitar restricciones éticas de la investigación. Como mínimo, los estudios

¹⁹ Ver Macklin R. Investigación Colaborativa Internacional: Acontecimientos Recientes. En: Pellegrini A, Macklin R, eds. *Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional. Research on Human Subjects: International Experience*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 1999: 48-51.

necesitan tener en cuenta los puntos de vista de las personas en los países donde se lleva a cabo la investigación.

Las nuevas Normas CIOMS especifican que: “los comités de evaluación ética y científica deben estar convencidos de que la intervención de efectividad comprobada no puede usarse como comparador, porque su uso no produciría resultados científicamente confiables, relevantes para las necesidades de salud de la población estudiada”²⁰. Un caso excepcional de aceptación es que una autoridad de salud del país anfitrión considere que la intervención que se investiga pueda ser accesible para la población y no la intervención de efectividad comprobada por ser demasiado costosa o por dificultades administrativas²¹. Otro problema ético es que, aún cuando se realice el ensayo clínico en países en desarrollo, son generalmente los pobres en esos países los que son sujeto de experimentación, mientras que aquellos que tienen mayores medios son los que se beneficiarían dentro del mismo país.

Diseños especiales de control por placebo.

Hay diseños especiales para disminuir el daño que produciría el no recibir tratamiento, por hallarse el sujeto en el grupo control por placebo. Éstos pueden ser:

1. Estudios a corto plazo, en que un retraso en el tratamiento no significa un riesgo sustancial.
2. Estudios en que, si el paciente se deteriora por hallarse en el grupo de control por placebo, se permite el cambiarlos al grupo que recibe tratamiento. Se puede usar el diseño “cross-over” en que se cambian las condiciones del experimento, de modo que el grupo control placebo pasa a ser experimental y viceversa. Este diseño se ha criticado ya que, generalmente, el efecto placebo es mayor en aquellos que reciben el tratamiento primero, reacción que se interpreta como una respuesta condicionada al recibir tratamiento.
3. Estudios en que se añade el tratamiento en un punto determinado de la investigación. Se emplea un “diseño aditivo” (diseño “add on”) en que se introduce posteriormente el tratamiento cuando la terapia que se investiga y el tratamiento estándar tienen diferentes mecanismos de acción y cuando se trata de mejorar intervenciones no plenamente efectivas o con efectos secundarios intolerables²².
4. Diseño en que se permite cambiar a tratamiento activo si ocurren síntomas intolerables (“escape treatment”).

Consentimiento informado.

En la obtención de consentimiento, el sujeto debe entender la probabilidad de que le pueda tocar recibir placebo en vez de tratamiento y, también, el por qué es necesario usar

²⁰ CIOMS. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002. Guideline 11. p.54.

²¹ *Ibid.*

²² *Ibid.*

placebo para ese estudio. No se debe engañar a la persona de manera que crea que está recibiendo tratamiento en vez de placebo. El Dr. Robert Levine afirma: “En el caso de que se justifique el uso de un control placebo para un determinado estudio, se debería informar al paciente francamente de los riesgos de retirarse de una terapia activa”²³. El investigador no debe poner al paciente en una posición en que se comprometa su salud y bienestar, aún cuando el paciente lo acepte. Ello es porque, a pesar de haber sido informado, en general el médico conoce mejor las opciones de tratamiento; además, al paciente se le da la opción de participar o no en un ensayo, pero no sobre cuál tratamiento será estudiado²⁴.

Puede haber razones para ocultar parte de la información al paciente, pero éstas deben estar suficientemente justificadas por la validez científica de hacerlo así y su necesidad para poder alcanzar las metas de la investigación, y se debe demostrar que no causaría daños injustificados a los sujetos; no debe interferir, por ejemplo, con el cuidado que el paciente podría recibir. También, debe haber un plan adecuado para discontinuar la investigación, si es necesario, con ciertos sujetos y para informarles sobre los resultados de la investigación. Nunca debe ocultarse información con el propósito de incentivar a que cooperen los sujetos. Además, cuando el ocultamiento de información tiene que ver con el tratamiento a seguir, esto puede causar sesgos serios en la investigación. El retener información no es lo mismo que el engaño intencional. Se puede decir al sujeto que va a participar en un estudio aleatorizado en el que tiene la posibilidad tanto de pertenecer al grupo de control por placebo como al grupo que recibe el tratamiento en investigación. El no informar al paciente de que puede que reciba placebo en vez del tratamiento no sería ético. En el caso de estudios aleatorizados, doble o simple ciego, se debe explicar al sujeto, en términos simples, el significado de aleatorizado y ciego, el por qué se usa ese método, quién puede identificar a qué personas se asigna el tratamiento por poseer la clave que se está usando, cuándo y bajo qué condiciones se puede revelar la clave y cuándo se le dará al sujeto información sobre el tratamiento, clarificándose si la información se dará al finalizar el estudio o cuando el sujeto complete personalmente el estudio²⁵. El consentimiento informado requiere el decirle al sujeto que intencionalmente se le está reteniendo cierta información y las razones para hacerlo así.

²³ Levine RJ. *Ethics and Regulation of Clinical Research*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1986.

²⁴ Ver Rothman KJ, Michels KB. The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 394-398.

²⁵ Ver Issues Regarding Blinded Randomized Studies in the NIH Intramural Research Program. *The Office of Human Subjects Research* (2000) [Sitio en Internet]. Disponible en http://ohsr.od.nih.gov/info/minfo_13.php3 Acceso en marzo de 2003. También ver CIOMS. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 2002. Guideline 11. p.54.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA CONCEPTOS FRECUENTES EN LAS NORMAS ESCRITAS*

Fernando Lolas Stepke

DECLARACIONES Y NORMAS ÉTICAS

La mayor parte de las declaraciones y textos internacionales sobre ética de la investigación médica ha sido formulada en respuesta a situaciones concretas que causaron perplejidad, asombro o escándalo(1). El llamado código de Nuremberg recoge las conclusiones del tribunal estadounidense que juzgó a los médicos nacionalsocialistas en 1947(2). La declaración de Helsinki, presentada en 1964 y revisada en cinco ocasiones, adaptó sus principios al *ethos* de la profesión médica e introdujo las nociones de riesgo-beneficio para los sujetos experimentales y de revisión por un comité independiente de los investigadores(3), lo que ha sido mantenido y reforzado en la última revisión, realizada el año 2000. El informe Belmont, de 1979, fue el resultado de la Comisión Nacional para la protección de los Sujetos en la Investigación Biomédica y Conductual, formada debido a los casos Tuskegee, Willowbrook y otros(4). Las normas internacionales CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), propuestas inicialmente en 1982 y publicadas en 1991 (epidemiología) y 1993 (investigación biomédica) se orientaron a complementar y expandir los principios de la declaración de Helsinki en el contexto de la investigación transnacional, especialmente la que se formula en países desarrollados y se ejecuta en subdesarrollados(5). El informe del Comité Asesor sobre experimentos humanos en radiaciones desarrolló extensamente el problema del engaño o la falsa información a sujetos experimentales(6).

Se puede concluir que todos los textos disponibles abordan algún aspecto relevante de la ética de la investigación, sin que ninguno sea comprehensivo. Incluso la última revisión de la Declaración de Helsinki, que incorpora el conflicto de intereses, o la revisión de las normas CIOMS, que aborda el beneficio de la investigación internacional para el país anfitrión (a menudo menos desarrollado que el país promotor del estudio), distan de contener todos los aspectos necesarios para proteger a los sujetos que participan en estudios epidemiológicos o clínicos.

La dictación de normas cada vez más exigentes en Estados Unidos y Europa, la necesidad de la industria farmacéutica de ensayar nuevos productos y la relativa lentitud con que se implanta una legislación relevante en los países de América Latina, el Caribe, África o Asia, convierte a estas regiones en lugares con alta vulnerabilidad para sus

* Este trabajo fue preparado en el contexto del grant 1R25TW01600-01 del Fogarty International Center-National Institutes of Health, USA, y del Proyecto FONDECYT #1010947.

poblaciones(7). Estudios que no pueden realizarse en los países industrializados suelen encontrar profesionales y poblaciones en los periféricos o en vías de desarrollo.

De allí la importancia de recordar someramente algunos principios rectores de la investigación en medicina(8), propósito de este artículo.

Respeto a las personas. Hay consenso en que la investigación que involucra sujetos humanos debiera respetar algunos principios fundamentales. El más general es conocido como “*respeto a las personas*”. Encuentra expresión en la noción de autonomía individual y en la protección especial de los sujetos más indefensos o vulnerables.

El principio de autonomía reconoce la capacidad de las personas para decidir sobre lo que puede hacerse con su cuerpo y sus atributos sociales o intelectuales. Aunque en algunas culturas tiene más importancia que en otras, es aplicable a toda persona que se somete a un estudio clínico o experimental. La autonomía se respeta consultando a los potenciales participantes su voluntad de tales, previa información sobre el estudio y sus ejecutores. “*Consentimiento informado*” se ha convertido en la formulación habitual. Alude a un proceso social que consiste en brindar información en forma comprensible para el sujeto, cerciorarse de que la entienda y tenga opción de preguntar, brindar oportunidad para negarse o manifestar voluntad de colaborar. No es simple persuasión sino intercambio activo y respetuoso. Debe documentarse de modo apropiado, lo que se hace a menudo firmando un formulario, pero en ausencia de este procedimiento también se aceptan otros. No es necesario que recabe el consentimiento la misma persona que conduce la investigación. En algunos casos, es conveniente que sea dado a una persona que no intimide a los sujetos. Es improbable que un individuo enfermo se niegue a participar en un estudio si su médico tratante se lo solicita. Puede sentirse más libre de preguntar o negarse si quien se comunica con él es un miembro de menor jerarquía dentro del equipo investigador.

Hay casos en los cuales puede aceptarse omitir el consentimiento informado directo. Ellos deben ser cuidadosamente explicados y revisados por un grupo de personas ajenas al equipo investigador (comité de ética de la investigación).

Vulnerabilidad. La mayor parte de los textos indica que un consentimiento obtenido bajo coerción, amenaza, intimidación o influencia indebida es inválido. Es necesario considerar condiciones culturales, sociales, educacionales, económicas y de naturaleza interpersonal. Muchas predisponen a la vulnerabilidad, esto es, a situaciones de indebido o desconocido riesgo. Aunque la vulnerabilidad suele asociarse con poblaciones especiales (niños, pacientes psiquiátricos, personas inconscientes, moribundos) un enfoque analítico con énfasis en el contexto es más apropiado. Así, hay una forma de vulnerabilidad cultural asociada a ignorancia, otra de carácter social debida al respeto que infunden figuras de autoridad, una jerárquica en el caso de individuos dependientes, una económica si la privación hace más dúctil el asentimiento y varias otras formas. No todas caracterizan por igual a las poblaciones llamadas vulnerables. Una vulnerabilidad por jerarquía, por ejemplo, puede no incidir en la respuesta anónima a un cuestionario, aunque sí ser importante al aceptar un tratamiento físico. Vulnerabilidad no es un estado “*todo o nada*”. Trabajar con una población vulnerable está permitido siempre que se tomen los debidos resguardos sobre riesgos o daños.

La vulnerabilidad debe verse también en una perspectiva de justicia. Tradicionalmente, las poblaciones consideradas vulnerables fueron excluidas de las muestras de sujetos con el fin de no exponerlas a riesgos. En la actualidad, se piensa que ello puede resultar injusto al privar a los investigadores de datos relevantes para esos grupos. Por lo tanto, el muestreo debe ser equitativo, además de estadísticamente correcto.

En la práctica, es difícil identificar la vulnerabilidad y sus componentes, especialmente porque, además de ser compleja, está sometida a cambios a veces impredecibles.

Beneficencia. Hay quienes sostienen que la beneficencia debe incluir dos aspectos. Por una parte, la no maleficencia. Este principio suele asociarse con el *dictum* hipocrático “*Primero no dañar*” y se refiere a evitar o prevenir daños a los participantes.

De otra parte, la admonición de beneficencia se refiere a maximizar lo positivo para los sujetos y en conseguir la excelencia en la acción. Esto es especialmente aplicable al trabajo con poblaciones menoscabadas o vulnerables, en las cuales es imperativo implementar medidas positivas para compensar o atenuar su situación.

El beneficio puede tener diversas variantes. Por un lado, el que un sujeto específico deriva de un proyecto. Por ejemplo, el ensayo de una terapéutica potencialmente eficaz puede resultar positivo para alguien. En otro plano, se supone que el resultado de la investigación beneficiará a la sociedad y, eventualmente, a otros sujetos en condiciones semejantes. Finalmente, no debe olvidarse que la investigación beneficia a los investigadores, que obtienen prestigio, recursos y ascensos en la carrera académica.

Estos diversos beneficios y beneficiarios entran en el análisis que compete realizar a los comités de ética de la investigación. La tendencia actual es a identificar y declarar conflictos de intereses, situaciones en las cuales dos beneficios pueden ser incompatibles o en las que un beneficiario puede desconocer derechos de otros. Por ejemplo, priorizar el beneficio social en relación al individual, o el del investigador al de los sujetos.

Justicia. El principio de justicia suele interpretarse como equidad. Los bienes y los males han de ser proporcionados al estatuto de las personas. Equidad no es igualdad. En algunas formulaciones, es dar a cada uno según sus merecimientos. En otras, es compensar la ceguera de la ley. Los semejantes deben ser tratados igual y los desemejantes diferente.

En la investigación médica hay muchas formas de relevancia de este principio. La más obvia se refiere al goce de sus productos. Algunas regulaciones internacionales proponen que los riesgos deben ser proporcionales a los beneficios. Se sugiere que las poblaciones en las cuales se ensayan productos e intervenciones tengan acceso en forma privilegiada a los productos de la investigación.

La justicia también incide en la forma de seleccionar a los sujetos, pues cada persona potencialmente beneficiable con los resultados de la investigación debiera poder ser sujeto de un ensayo. Esto contrasta con la idea “*proteccionista*” de los sujetos que imperó en la época del informe Belmont, con su énfasis en la “*protección*” de los sujetos. No se “*protege*” a los sujetos si no se obtienen informaciones que en algún futuro pudieran ayudarles a

mantener o recuperar su salud. Esta es una de las razones que mueven a los redactores de las normas a pedir que no se margine a las mujeres por su género. Aún los miembros de grupos socialmente marginados deben tener acceso a los beneficios de la investigación, manteniendo el respeto a su dignidad de personas.

Imperativos de la investigación. La investigación es un proceso social que produce conocimiento generalizable y renueva las disciplinas intelectuales. Ambos aspectos son valiosos(9).

Como proceso social tiene una dimensión cultural que impone mantenerla y financiarla. En sociedades donde no hay investigación “*de frontera*”, realizarla se justifica por su valor cultural y su impacto en la formación de profesionales idóneos. Independientemente del lugar del mundo donde se encuentren, los profesionales deben saber apreciar los resultados de las disciplinas científicas y seguir su desarrollo.

En todo proyecto cabe discernir *méritos*(10). El primero es el *técnico*. Puede ser juzgado sólo por los pares en la disciplina. Un estudio está bien o mal planteado, usa o no métodos adecuados, se inserta o no en una tradición legítima de pesquisa. Si una propuesta falla en este aspecto, ya es inmoral proseguirla o apoyarla. Lo ético se manifiesta primero en lo técnico, como ya dice la tradición hipocrática, que recuerda que no se puede ser un médico bueno (o moral) si antes no se es buen médico (o buen técnico).

El segundo mérito es *científico*. La capacidad de fertilizar disciplinas, ampliar el horizonte de los expertos y de quienes no lo son, de inducir a la reflexión puede ser un producto fundamental de investigaciones cuyos productos no cumplen las expectativas de sus proponentes pero perfeccionan la comunidad científica y el estado del arte.

El tercer mérito, en otros sitios llamado *social*, se refiere a la legitimidad con que se conduce el proyecto, los efectos saludables que tiene su realización, la justicia que promueve el cultivo de las ciencias y la satisfacción que induce al lograr y perfeccionar metas comunitarias deseables. Este es el imperativo ético a que hacen alusión los textos y normas que regulan la investigación médica.

El valor de las normas escritas. No existe real salvaguarda de los derechos de las personas ni respeto a su dignidad o manifestación de beneficencia y justicia en los textos y las normas. Como todo texto, una norma no tiene una única lectura canónica. Sus significados pueden ser múltiples y están expuestos a inadecuada comprensión, tergiversación intencionada y desconocimiento. La real protección para los sujetos y los principios éticos residen en la conciencia de los investigadores. Su educación es por ende esencial para que, más allá de una superficial y cosmética adhesión a códigos y rituales, adquieran conciencia crítica y un raciocinio bioético. Todos los dilemas de la disciplina médica no son anticipables en un texto, que siempre encontrará la diversidad de lo real como contraste, amenaza y desafío.

Tanto como educar a los investigadores, los miembros de los comités de ética de la investigación deben ser ilustrados. También el público general, a fin de que entienda y

acepte la existencia de la investigación médica. La labor que en tal sentido cumple el Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con sede en Santiago de Chile, consiste en incrementar la “*sostenibilidad ética*” de las decisiones de autoridades, gestores y patrocinantes de la investigación. Así como se destaca la sostenibilidad económica y la viabilidad de muchas iniciativas científicas, la experiencia de OPS en los países de América Latina y el Caribe señala la necesidad de cautelar que la investigación no solamente tenga mérito técnico y científico sino también mérito moral. Para ello no basta con difundir directrices o indicar prohibiciones. El sistema tecnocientífico y el complejo médico-industrial puede autorregularse en la medida que prevea las consecuencias de sus desarrollos y no abuse de la vulnerabilidad de las poblaciones. El papel de la educación, ampliamente entendida, es esencial.

Comités de ética de la investigación. La totalidad de las regulaciones incluye el examen de los protocolos de investigación por personas ajenas al proyecto. La práctica usual es establecer comités de ética de la investigación, diferentes de aquellos que controlan la práctica asistencial. Conocidos como *institutional review boards* en la tradición estadounidense, sus principales tareas consisten en análisis de riesgos y beneficios, examen de procedimiento y garantías empleados para obtener consentimiento informado, seguimiento de los proyectos y análisis de los conflictos de interés. Recientemente se ha editado en español una guía sobre sus principales aspectos de organización y operación(11), la cual será de ayuda para resolver algunos de los problemas encontrados en la revisión de proyectos de investigación(12).

Referencias

1. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
2. Annas G, Grodin M. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code*. New York: Oxford University Press; 1992.
3. Fluss S. How the Declaration of Helsinki developed? *Bioética Informa* (Boletín Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Santiago de Chile) 2000; VI (19): 13-17.
4. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1979.
5. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Ginebra: CIOMS; 1993.
6. Advisory Committee on Human Radiation Experiments. *The human radiation experiments*. Nueva York: Oxford University Press; 1996.
7. Lolas F. La bioética en el contexto de los programas globales de salud. *Revista Panamericanade Salud Pública* 1999; 6: 65-8.
8. Baeza H. En busca de un lenguaje para la ética médica. *Revista Médica de Chile* 1995; 123: 1418-22.
9. Lolas F. *Bioética y antropología médica*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2000.
10. Lolas F. Medical praxis: an interface between ethics, politics, and technology. *Social science & medicine* 1994; 39: 1-5.
11. WHO/TDR *Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000.
12. Lavados M, Salas S. Problemas éticos en los proyectos de investigación biomédica presentados al Comité de Ética de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Revista Médica de Chile* 1997; 125: 1011-18.

ALGUNAS REFLEXIONES PERSONALES SOBRE LA PARTICIPACIÓN DE LA OPS EN TEMAS DE BIOÉTICA

James Drane

Dan Callahan y yo éramos amigos antes de que ambos nos involucráramos con la disciplina que hoy conocemos como Bioética. Él era el editor de “Commonweal”, una revista católica de religión y política editada por laicos (en consecuencia, libre de influencia clerical). En ese tiempo él era el “Sr. Laico Católico”, un respetado periodista y prominente filósofo. Yo era un sacerdote que había sido despedido de mi cargo en una Facultad Seminarista, y alejado de mi sacerdocio por escribir artículos que defendían el uso del control artificial de la natalidad. Eran los años sesenta.

Las inversiones de postguerra en ciencia médica por parte del gobierno de los Estados Unidos habían alentado todo tipo de innovaciones tecnológicas, que estaban cambiando la forma en que los enfermos eran diagnosticados y tratados. Cada avance hacía surgir temáticas éticas. Algunas de ellas eran nuevas, y algunas tan antiguas como la medicina misma. Había interrogantes acerca del sentido de la vida y la muerte, sobre el significado de la enfermedad y el sufrimiento, relacionadas con la forma en que los enfermos deberían ser tratados, acerca de la asistencia necesaria al momento de morir, sobre respiradores y máquinas de diálisis, y qué significaba tener acceso equitativo a la atención médica.

Hacia el final de los años sesenta Dan y yo viajamos juntos por el mundo. Él se encontraba estudiando tipos de legislación sobre aborto y la forma en que diferentes leyes operan en diferentes culturas. Yo estaba estudiando tipos de legislación sobre control de la población, y la forma en que éstas se aplicaban. Muchas de las largas horas que compartimos en trenes y aviones las dedicamos a considerar si los avances en medicina estaban originando suficiente problemática ética que justificara la creación de un instituto para el estudio de la ética médica.

El libro de Van Rensselaer Potter no había sido aún publicado, de modo que nosotros no hablábamos de Bioética. Hablábamos sobre ética médica, que ciertamente no era un campo nuevo, pero que sin embargo aparecía como crecientemente diferente a lo que históricamente había sido. Los doctores tenían sus códigos y existían comités de ética dentro de sus asociaciones profesionales. Pero esta ética estaba estrechamente enfocada sobre sus propias problemáticas. Una ética médica diferente se estaba desarrollando fuera de las fronteras de la profesión. Se estaban llevando casos ante las Cortes, y la ética de la medicina estaba siendo manejada cada vez más por la cultura del derecho. De igual modo, las temáticas éticas en medicina eran materia de creciente interés para la gente común, y

por lo tanto empezaron a ser cubiertas por los medios de comunicación y observadas por los legisladores.

Los años sesenta.

Durante los años sesenta los temas relacionados con el principio y el fin de la vida dominaban ampliamente la escena. El público se preocupaba sobre el aborto, la contracepción, la muerte y la enfermedad terminal. Tanto en institutos de educación superior como en las universidades, se empezaron a ofrecer cursos dirigidos a enfrentar éstas y otras interrogantes sobre ética aplicada. El gobierno, a través del Consejo Nacional de Asesoría en Salud (NAHC), estableció patrones éticos para la realización de investigaciones con pacientes humanos, ya que los riesgos y cargas potenciales de la investigación alteraban la prevista relación benéfica entre doctores y pacientes (1965). La ética médica siempre había sido parte de la Teología Moral Católica, ya que la Iglesia administraba hospitales cuyos problemas éticos eran referidos a los teólogos morales para la búsqueda de soluciones. Durante los primeros años de la década del cincuenta, yo había estudiado Teología en Roma y mi profesor de Teología Moral o Ética era un médico jesuita. El noventa por ciento de los casos que considerábamos provenían del área de la medicina. Hacia los años ochenta, la ética médica comenzaba a convertirse en un tema de interés aun para los filósofos seculares y, ciertamente, una preocupación para las culturas democráticas seculares.

Un evento ocurrido en los años sesenta, que concitó la atención general enfocándola sobre el tema de la ética médica, fue la aparición de la píldora. Fue aprobada por el gobierno de los Estados Unidos (la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)), el 11 de mayo de 1960. Cada año sucesivo, el número de mujeres que usaba la píldora aumentaba por millares. Hacia el término del primer año, habían 408 000. Al año siguiente, el número alcanzaba a 1 187 000. En 1963, 2,3 millones. En 1965, casi una de cada cuatro mujeres casadas había usado o estaba usando la píldora. El Dr. Sheldon Segal de la División Biomédica del Consejo de Población, con un rostro serio e inexpresivo entregaba la siguiente, profunda y científica revelación: “Las mujeres americanas están interesadas en la contracepción oral”. El Dr. Segal, un laico común debería haber respondido, “no eran solamente las mujeres americanas las que estaban interesadas”.

Para 1967, más de 12 millones de mujeres en todo el mundo estaban usando la píldora anticonceptiva. Esta sola innovación tecnomédica generó interrogantes éticas y discusiones en todas partes. Teólogos morales, tanto como eticistas seculares tomaban parte en los debates. La fuerza explosiva de una pequeña píldora hizo tambalear aun las aparentemente inamovibles bases del Vaticano.

Juan XXIII, el Papa complaciente y no autoritario, convocó a una Comisión Papal en los años sesenta para considerar cambios en las enseñanzas morales tradicionales de la Iglesia Católica, respecto del control de la natalidad. La Comisión, en forma abrumadora, votó por la aprobación del uso de mecanismos contraceptivos efectivos para las parejas casadas. Pero el Papa que le sucedió, Paulo VI, socavó las conclusiones de esta Comisión con su declaración oficial pública en contra del cambio, en la encíclica *Humanae Vitae*. En lugar de resolver la problemática ética de los católicos, este pronunciamiento papal oficial

solamente intensificó el debate ético. Medicina y ética constituían una gran noticia, tanto para la Iglesia como para la sociedad secular.

La píldora.

Conservadores políticos y religiosos creían que toda suerte de inmoralidad pública podría ser asociada con la píldora. Se hablaba de una revolución sexual y autoridades éticas diversas expresaban una opinión sobre estas materias. Ética y medicina estaban siendo discutidas en revistas informativas, revistas femeninas, publicaciones académicas y programas televisivos y radiales. Yo escribí mi primer disentimiento público respecto de las enseñanzas morales católicas oficiales en una serie de columnas periodísticas. Con gran antelación al caso Karen Ann Quinlan, la píldora mantenía la atención general enfocada en la temática de ética y medicina.

La tradición católica siempre había requerido que las relaciones sexuales estuviesen abiertas a la posibilidad de procreación. En los artículos periodísticos, yo sostenía que la naturaleza tenía su propio sistema contraceptivo incorporado y que todo lo que las nuevas tecnologías médicas hacían era ayudar o mejorar el sistema de control de la natalidad propio de ésta. A pesar de encontrarme marginado de las estructuras de autoridad eclesiástica, yo estaba de acuerdo con unos pocos teólogos que sustentaban una igual apreciación y con una masa de mujeres católicas, quienes sentían que la píldora venía a proporcionarles una muy necesitada liberación de la esclavitud reproductiva.

El doctor John Rock, creador de la píldora, era católico, pero esto ni siquiera generó una solidaridad mínima entre los burócratas del Vaticano que llevase a pedir más tiempo para estudiar la situación antes de publicar una reacción negativa conjunta. Aquellos de nosotros que respaldábamos esta nueva tecnología médica pensábamos distinto. A fin de desarrollar argumentos convincentes, tuvimos que prestar cuidadosa atención a todos los hechos médicos, para comprender cómo trabajaba la tecnología médica, y luego entender también la tradición teológica que estábamos tratando de cambiar. Finalmente, debimos considerar las muchas diferentes culturas en las que las enseñanzas morales católicas tenían que ser aplicadas.

La píldora y el aborto no eran las únicas temáticas de constante exposición pública en este periodo inicial. Además, las unidades de cuidados intensivos de alta tecnología comenzaban a operar con respiradores mecánicos y tecnologías de alimentación artificial. Cada vez más, las personas iban al hospital a morir; por tanto, se necesitaban políticas hospitalarias tendientes a tornar más consistente y humano el cuidado de los enfermos terminales. Los aparatos de diálisis llevaron a la creación de comités éticos públicos, que intentaban resolver el tema de justicia. Cuando el tratamiento es escaso, ¿quién debe ser tratado y vivir, o privado de tratamiento y morir?

Los medios de comunicación durante los años sesenta estaban llenos de historias sobre adelantos clínicos y las problemáticas que éstos generaban. En 1966, en medio de todo el interés en salud reproductiva y todos los cambios en cuidado terciario, Henry K. Beecher hizo detonar su bomba acerca de serias violaciones éticas en la investigación

médica americana. La impactante exposición de Beecher apareció en el “New England Journal of Medicine”. Inmediatamente fue recogida por los medios de comunicación. La historia originó enorme interés. Las víctimas de la investigación eran niños, pacientes de un hospital judío y hombres negros pobres. La vulnerabilidad de las víctimas acrecentó el impacto público. Antes de esta revelación, los americanos habían asumido que las violaciones de seres humanos en la investigación médica eran productos de la perversa ideología nazi. Obviamente ésta no era la realidad.

Los norteamericanos fueron ingenuos al considerar que tales violaciones éticas no podrían suceder aquí. Fuimos también ingenuos al pensar que nuestros doctores y científicos cautelarían la ética de la investigación por sí mismos. Nuestros doctores e investigadores demostraron ser vulnerables a sus propios intereses y propensos a sacrificar personas vulnerables en pro del progreso médico, tanto como se había hecho en aquel pasado. Surgieron todo tipo de cuestionamientos éticos. Si lo hacían los doctores y científicos, ¿a quién le correspondería entonces generar los estándares éticos y controlarlos? ¿Deberían estar involucrados eticistas externos? ¿Existen expertos en ética quienes también entiendan sobre metodología de investigación y las complejidades científicas? ¿Necesitarían los políticos y cuerpos legislativos consultas con eticistas antes de implementar legislaciones sobre investigación médica en sujetos humanos financiadas por el Estado? ¿Necesitan los eticistas médicos un lugar donde comunicarse entre ellos? ¿Debería la necesaria reflexión ocurrir dentro de una universidad, o en algún contexto separado, al margen de las políticas universitarias?

Los estándares de ética internacional.

Por muchos decenios la temática más persistente e importante en ética de investigación fue la relación entre una ética universal y una ética cultural. Por ejemplo, ¿cómo aplicamos un patrón universal para requerir el consentimiento informado en culturas donde las decisiones son tomadas no por los individuos, sino por los líderes religiosos o políticos? Cada vez más frecuentemente hoy en muchas culturas no occidentales la gran temática no es el consentimiento informado individual ni el comunitario. Más bien, es el tópico de la justicia y cómo este principio se aplica cuando la investigación es conducida en comunidades en desarrollo.

Justicia, en el sentido de justicia económica, juega un rol en la evaluación ética de la investigación como nunca antes. Exactamente ¿qué peso deberían tener las consideraciones económicas? ¿Qué tan importante es la dimensión de ahorro de costos en un particular proyecto de investigación? ¿Puede el ahorro de costos alterar los patrones éticos referidos a seriedad científica, eficacia, el nivel de revelación, el consentimiento del sujeto, la santidad de la vida? El Dr. Alleyne llevó la delantera en esta materia al llamar la atención sobre las consideraciones económicas en bioética en un ensayo que presentó al Vaticano hace casi cinco años¹.

Los estándares de ética internacional siempre han requerido que los sujetos de investigación sean tratados con justicia y no sean explotados económicamente. Esto ha

¹ Alleyne G. *La primacía de la vida por sobre todas las condiciones humanas en cualquier lugar sobre la Tierra*. Vatican City, November 24, 1995.

sido entendido en el sentido de requerir que los sujetos en estudio, aun aquellos en un grupo de control, sean provistos del “método terapéutico y diagnóstico mejor probados” (Declaración de Helsinki). Pero, ¿qué significa el mejor método o terapia mejor probada? ¿Es acaso la terapia mejor probada de que se dispone en la nación patrocinadora (o sea, en una nación desarrollada) o el producto mejor probado que está disponible en el lugar donde la investigación se está llevando a cabo (una nación en desarrollo)? Las evaluaciones éticas seguirán cursos muy diferentes según el entendimiento que de esta frase tengan los miembros del comité de ética.

Muchos juicios éticos sobre la investigación en la sociedad global de hoy se basan en la directriz N° 8 de la Pauta Internacional para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos de la CIOMS. El comentario en esta pauta plantea el tema de proporcionar algo a los participantes de la investigación, de modo que su intervención no tenga características de explotación. De acuerdo a esta versión del comentario de la Pauta (se está trabajando en este documento ahora y una revisión estará disponible próximamente)*, es el organismo patrocinador de la investigación el responsable de cumplir con el requisito de “disponibilidad razonable”. Los patrocinadores deciden a qué clase de terapia o producto tendrán acceso los participantes de la investigación. Pero, ¿por qué la responsabilidad de proporcionar un beneficio justo debería recaer exclusivamente sobre el patrocinador de la investigación? ¿Qué sucede con los organismos gubernamentales en los países desarrollados y aquellos en desarrollo? ¿Qué hay respecto de las agencias internacionales? ¿Existen algunas fundaciones que pudieran proporcionar medicinas y vacunas? ¿Debería la OPS tener un rol en las investigaciones que se están realizando dentro de su jurisdicción? Al tratar de contestar algunas o todas las preguntas anteriores notamos la omnipresencia de las consideraciones respecto de justicia. La bioética hoy, ya sea que esté abocada a asuntos clínicos o evaluación de la investigación, está cada vez más involucrada con justicia y economía.

Las consideraciones económicas y de justicia también se hacen presentes cuando preguntamos qué significa “razonablemente disponible”. ¿Significa esto que el producto, droga o vacuna debería ser proporcionada o simplemente comercializada en el país en desarrollo? ¿Debería ser proporcionada gratis o a un precio reducido? ¿Estamos hablando acerca de una nación o de una comunidad local? ¿Quién determina el grado de disponibilidad de un producto? ¿A cuánta gente y a quiénes específicamente será proporcionado el producto? No hay duda de que estamos hablando acerca de la confluencia de la ética y la economía.

Los autores del texto del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) reconocieron que estaban articulando requerimientos generales, más que específicos. Ellos mencionaban que las excepciones podrían ser justificadas. En el documento revisado que mencionamos anteriormente algunas de estas preguntas serán contestadas en un lenguaje más específico y menos abstracto. Pero siempre existirán ambigüedades e incertidumbres. Ninguna ley, por fina que sea, puede abarcar la enorme complejidad de la realidad humana. Por esta razón el documento del CIOMS y cualquier otro conjunto de directrices requieren, además de sus principios y políticas, de un comité que supervise y revise un proyecto de investigación en todos sus detalles. Aquí otra vez el

* Nota de los editores: La revisión a la que hace referencia el autor fue publicada ya por CIOMS el año 2002. Este libro incluye una parte de la traducción al español realizada por el Programa Regional de Bioética OPS/OMS.

Dr. Alleyne y la OPS han reconocido una importante responsabilidad y han tomado un rol de liderazgo en la organización y capacitación de los comités de evaluación de investigaciones. Quizás este Comité Asesor Internacional sobre Bioética es otro adelanto en esta larga tradición.

La ciencia y la investigación son cruciales para la medicina, tanto en un contexto clínico como en el referido a la salud pública. Las consideraciones éticas no deben ser magnificadas de modo de distraer a la ciencia de su importante tarea. Pero por otra parte, sabemos que la investigación médica ha tenido su experiencia con el pecado, no distinta de la experiencia de la investigación nuclear y de la ciencia atómica. La ciencia genética torna obvias las temáticas éticas aún para los científicos positivistas, quienes son los más propensos a prescindir de ellas. Los recientemente publicitados avances en las técnicas de donación, han demostrado no sólo cuán centrales son las cuestiones éticas, sino cuán imperativo es contar con un comité de ética bien organizado que evalúe la investigación.

VII: economía y ética.

La sutil y difícil intersección entre ética y economía se hizo obvia en relación a las pruebas clínicas en 1997 destinadas a investigar formas de reducir la transmisión perinatal de la infección VIH en países en desarrollo, especialmente en la región africana del Sahara y del Sudeste Asiático. La investigación fue catalogada como no ética por el Grupo de Investigación Pública de la Salud Ciudadana y más tarde en un editorial del “New England Journal of Medicine”. La controversia se centró en el diseño de pruebas clínicas efectuadas en los países en desarrollo. Ya que las medicinas probadas para reducir la transmisión perinatal (AZT 076) habían ya sido sometidas a prueba en Estados Unidos, las críticas aducían que no es ético realizar pruebas en naciones en desarrollo en las cuales se utiliza placebo en un grupo de control. Las mujeres que reciben placebo, se reclamaba, deberían estar recibiendo los medicamentos ya probados. Pero los medicamentos probados cuestan alrededor de US \$ 1.000 y el presupuesto anual sanitario para todos los servicios médicos en los países donde las pruebas estaban siendo desarrolladas es de aproximadamente US \$ 10. Estos caros medicamentos, ¿califican como “productos o beneficios razonablemente disponibles”? Esta es la pregunta, y lo es tanto económica como ética.

A raíz del excesivo gasto del ya probado régimen AZT, la investigación estaba probando si es que existe un régimen terapéutico seguro y efectivo que sea ‘mejor que nada’, y al cual tengan acceso en África y Asia. Esta era la razón para utilizar placebo en el grupo control en lugar del costoso tratamiento utilizado en los Estados Unidos. Comparar la terapia americana con la terapia experimental menos costosa habría sido interesante para los Estados Unidos, pero no lo era para África ni Asia. Por lo tanto, el proporcionar la terapia triple con AZT al grupo de control habría significado estarlos explotando, por cuanto éste no habría estado disponible para ellos posteriormente. Sólo los pacientes americanos se habrían beneficiado. La cuestión que necesitaba ser tratada era si el método, tratamiento o medicamento al que tienen acceso las poblaciones de la región en desarrollo es de hecho mejor que nada, ya que nada es lo que las mujeres en estas naciones comúnmente reciben.

Esta instancia claramente nos muestra cómo la economía juega un papel en las evaluaciones éticas de la investigación. También demuestra cuán fácil es adoptar posiciones éticas basadas en ideales de justicia y equidad, pero realmente estos principios se aplican mal en situaciones concretas. Los críticos descargan una comprensible ira ante un mundo en el cual las mujeres y los recién nacidos están muriendo. Pero, nuevamente, el hecho de ventilar las iras puede aliviar a los mismos críticos, pero no ayuda a las mujeres pobres infectadas de la región.

Este caso demuestra cuán importante es el prestar cuidadosa atención no sólo a los principios abstractos y a las emociones airadas, sino a todos los complejos detalles de un problema particular, en un lugar específico, y de qué manera se puede procurar alguna mejora aun cuando los problemas no puedan ser resueltos. Los ensayos, tal como se diseñaron, fueron de valor por cuanto proveyeron de una exacta información acerca de los medicamentos que serían factibles de ser proporcionados en la región en desarrollo. Aunque éstos no fueron tan efectivos como el régimen más caro, funcionaron. Fueron ‘mejor que nada’. Y fue importante saberlo. Aun los que recibieron placebo tendieron a estar mejor que las personas que no participaron en los ensayos. Sus derechos y su bienestar no fueron violados.

El ensayo fue valioso porque demostró que pequeñas dosis de la medicación antirretroviral eran ‘mejor que nada’. El adjetivo “mejor”, referido a eficacia, efectos colaterales, interacción y costos. Como tal, no se explotó a los participantes. La explotación generalmente toma la forma de negar tratamiento efectivo y disponible a los participantes. Pero en el caso de las mujeres en el grupo placebo en África y Asia, lo único disponible era una ayuda extremadamente limitada. Los placebos se justifican cuando no existe un tratamiento estándar, o cuando existen dudas acerca de la efectividad de éste, o cuando algún grupo es refractario o rechaza el tratamiento estándar. En estos casos, los sujetos que reciben placebos no son ni dañados ni explotados. No se les está negando un tratamiento al cual pudieran acceder, por cuanto en sus países la regla es ausencia de tratamiento. Ellos no están siendo explotados en aras de la ciencia. Por causa de la economía, las medicaciones utilizadas en Estados Unidos no están disponibles para ellos.

La distribución de los beneficios de atención en salud, de justicia y de equidad son consideraciones apropiadas, pero el aplicarlas requiere prestar gran atención a los detalles particulares. Una vez que la medicación más accesible ha probado ser efectiva, entonces la ira de los críticos, las protestas políticas y los gritos de justicia pueden ser más apropiados.

La rectitud moral y la airada prontitud para criticar la investigación realizada en el primer mundo, en nombre de las personas menos afortunadas de los países en desarrollo, podrían aparecer como una carretera ética para aquellos que hacen de ella el trabajo de su vida. Sin embargo, en la práctica, no ayuda mucho en la tarea de evaluación de la investigación. Y a menudo aparece como arrogante y altivo para las personas de los países en desarrollo, quienes no conocen a sus “defensores”, no han solicitado su ayuda, y se sienten tratados como discapacitados mentales.

Las materias económicas, de justicia y de equidad, tienen que formar parte de evaluaciones más sutiles y provechosas respecto de la investigación. Pero los comités de ética no pueden hacer cada cosa en forma correcta y justa. No pueden asegurar distribuciones más equitativas de los recursos médicos en otros países. La tarea de los evaluadores éticos es primeramente obtener información pertinente. Luego, tienen que asegurar que la investigación bajo consideración sustenta la promesa de un importante desarrollo. Finalmente, tienen que asegurar que los resultados positivos de la investigación estarán disponibles para algunas personas en la comunidad donde ésta se llevó a cabo. La investigación realizada en las naciones en desarrollo debería abocarse a temas curativos -en el sentido de sanar-, a tratamientos e intervenciones necesarias, más bien que al perfeccionamiento del conocimiento. El conocimiento puede avanzar en cualquier lugar. Si las necesidades, intereses y valores de la gente de los países en desarrollo se respetan como centrales, entonces existe una mayor posibilidad de que la investigación realizada allí sea ética.

Hacia la política, la economía, la literatura y la teología.

La Bioética en sus inicios estaba abocada a la medicina y problemas médicos, pero aun en aquella etapa inicial mostraba signos de una expansión mucho más amplia hacia los campos de la política y economía, historia y teología.

Cuando finalizamos nuestro viaje por el mundo, Dan Callahan reunió algunos recursos iniciales, abandonó el “Commonweal” y fundó el Centro Hastings, ubicado en Hastings-on-the-Hudson, en Nueva York. El Centro inmediatamente produjo un impacto. El equipo de trabajo produjo una breve publicación mensual relacionando los últimos avances médicos con reflexiones éticas. Aquel pequeño boletín llegó a convertirse en el Hastings Report. Hoy, 30 años más tarde, como ustedes saben, existen cientos de institutos, centros, programas y cursos de Bioética, y miles de libros y artículos publicados cada año.

Lo que no pudimos ver ni imaginar en su real magnitud fueron todos los cambios sociales y culturales que se derivarían de los adelantos médicos. Nunca podríamos haber imaginado que la investigación en genética, por ejemplo, desafiaría creencias largamente establecidas acerca del significado de la vida humana, requeriría de un replanteamiento de nuestros valores sociales, aun crearía cambios sustanciales en nuestra economía. Pero nunca imaginamos hasta qué punto la economía y las consideraciones monetarias llegarían a estar tan estrechamente ligadas con consideraciones respecto a lo correcto y lo equivocado. No nos dábamos cuenta, pero los adelantos en medicina y en investigación médica estaban cambiando nuestra comprensión sobre nuestros cuerpos, nuestras familias, nuestra economía, nuestras sociedades y nosotros mismos. Estaban cambiando nuestra comprensión de la naturaleza, y desafiando hasta antiquísimas creencias religiosas.

Algunas de las temáticas filosóficas y teológicas de mayor envergadura se trataron en un libro escrito por un teólogo de la Escuela de Divinidad de Yale, Joseph Fletcher, llamado “Medicina y Moral: Los Problemas Morales del Derecho del Paciente a Conocer la Verdad, Contracepción, Inseminación Artificial, Esterilización, Eutanasia”. El libro de Fletcher fue publicado en 1954, y para 1960 había recibido más que su cuota de criticismo.

Fletcher observaba lo que estaba sucediendo en medicina y no estaba preocupado en absoluto. De hecho, él creía que los desarrollos tecnológicos liberarían a los seres humanos del dominio de la naturaleza. Él celebraba la nueva libertad que veía aproximarse, y el respaldo legal adicional para la autonomía. Él apoyaba una ética que desechaba la larga tradición occidental del derecho natural. La naturaleza ya no era considerada como un indicador de derecho moral que debía ser tomada en cuenta. En un sentido, Fletcher se anticipaba a su tiempo. En otro aspecto, él reflejaba los tiempos. Al menos nos hizo tomar conciencia de aspectos más amplios de la ética médica.

Las innovaciones tecnomédicas del presente plantean este punto claramente. Ellas nos están empujando hacia nuevas perspectivas filosóficas y teológicas y nuevos enfoques acerca de nuestro lugar en el Universo. Ahora vemos más claramente la relación entre las biotecnologías del presente y nuestra experiencia sociocultural. Sabemos que la ciencia de Darwin creó los cambios sociales y culturales del darwinismo social. Vemos que algo similar está sucediendo con las ciencias médicas de hoy. Tal como Fletcher predijo, la medicina y los sucesos dentro de ella están cambiando nuestras experiencias vividas, nuestras expectativas culturales y nuestras creencias básicas.

Los fines de la medicina.

Y la influencia se proyecta en ambas direcciones. En 1947, la OMS definía a la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente como la ausencia de enfermedad o dolencias”. Esta definición, un producto social y cultural, cambió la medicina y la forma en que ésta es practicada. A pesar del inmediato y revelador criticismo de Dan Callahan sobre esta definición, ella ha tenido un gran impacto. La medicina ya no trata sólo de ganar aquello que dio en llamarse una guerra contra la enfermedad. Hoy, ella trata de crear bienestar físico, mental y social. Gran parte de la medicina en la actualidad está diseñada no para curar, sino que para un mejoramiento, en el sentido de bienestar general. Los doctores de hoy tratan de crear las bases para una satisfactoria experiencia vital, desde el punto de vista físico, mental y social.

Antaño, los pocos involucrados en esta nueva disciplina proveníamos de trasfondos humanísticos. Dan Callahan y yo estudiamos filosofía. (Nunca me he atrevido a decir que fuéramos filósofos.) Creíamos que al trasladarnos hacia la ética aplicada, nos estábamos alejando de la filosofía en el sentido de metafísica y epistemología, antropología filosófica y filosofía de la ciencia. Creímos estar abandonando el mundo de reflexiones sobre problemáticas abstractas para enfocarnos en problemas prácticos concretos. Como lo comprobamos, poco a poco, a través de los años, algunas de las mayores temáticas filosóficas que creímos haber dejado atrás, reaparecieron.

La nueva disciplina de la bioética sobre cuya emergencia Dan tuvo influencia, es ahora un término familiar, y una completa nueva generación de bioeticistas han tomado posesión del campo. Repentinamente, nuestra generación está en retirada. Repentinamente, yo estoy tratando de resolver cómo manejar mi propia muerte. A diferencia de héroes como Martin Luther King, yo no he llegado a la cima de ninguna montaña, y no he visto la Tierra Prometida. Lo mejor que me puedo imaginar haciendo es trabajando por un tiempo

más con grupos como éste y luego oler algunas flores. Estoy agradecido de haber podido asociarme con miembros de este Comité y agradezco a George Alleyne y a la OPS por darme esta oportunidad.

Deberíamos estar todos agradecidos a George Alleyne y a la OPS por la participación que han tenido en la aplicación de la Bioética en América Central, América del Sur y en el Caribe. Cuando la OPS formó su propio comité de ética, George Alleyne fue su Presidente. Aunque las problemáticas, entonces y ahora, son demasiadas para ser abarcadas por una sola persona, las decisiones individuales del Director de la OPS y las reflexiones de un grupo como éste, pueden hacer una diferencia. Todos ustedes han aportado sobresalientes contribuciones a este campo. Tengo la certeza de que en este Comité vuestras contribuciones crecerán en importancia.

Más de un decenio después de la fundación del Centro Hastings y del Instituto Kennedy, fui a trabajar a la OPS en materias de Bioética. No fue sorprendente el darme cuenta que las preocupaciones éticas más apremiantes aquí tenían que ver con investigación. Cualquier experimento con seres humanos en el cual el gobierno de los Estados Unidos estuviese implicado, debía satisfacer los estándares éticos desarrollados por la Comisión Nacional y publicados en el Informe Belmont. Por diversas razones, muchos proyectos de investigación se realizaron en América Latina. En algunos casos, a la OPS le había correspondido garantizar el cumplimiento con las regulaciones éticas, y en otras pocas instancias, la OPS terminó siendo responsabilizada por fracasos éticos que ocurrieron bajo su tutela.

Entre otras cosas, en esa época, formulamos el establecimiento de un instituto de bioética en Chile para cubrir las necesidades bioéticas de la Región de la OPS. El Programa de Bioética, dirigido ahora por nuestro colega Fernando Lolas, en Santiago de Chile, fue formalmente inaugurado en 1994. Diego Gracia entrenó al primer grupo de Magisters en Bioética para esta Región, quienes se graduaron el año pasado. Esperemos que lo que hagamos en este Comité pueda ser coordinado con la sobresaliente labor realizada por estos dos colegas y quizás también con comités similares que están operando en las oficinas centrales de la OMS en Ginebra.

Ciertamente la realidad es que el Programa Regional de Bioética de la OPS tiene que estar abocado al tema de la evaluación de la investigación en toda la Región. El Programa tiene que tener un plan para capacitar profesionales en cada país, para que trabajen con los organismos patrocinadores, con los personeros de gobierno y con los miembros de la comunidad en la cual la investigación será realizada. Un plan para capacitar miembros de Comités de Evaluación Institucional (IRBs), que tengan algún grado de sofisticación en el tema, es tan urgente como un plan de capacitación para miembros de comités de ética clínica hospitalarios en toda la Región. El Programa debe ser un recurso para la investigación y la salud pública, tanto como lo es respecto de problemas clínicos.

Este comité asesor tiene mucho trabajo por delante. Tendremos que analizar problemas particulares, y tendremos que tomar decisiones muy concretas y prácticas respecto de ellos. Para hacerlo responsablemente, tendremos que desarrollar una delicada sensibilidad

en cuanto a la matriz social y económica en la cual serán probados y comprobados los nuevos avances tecnológicos propuestos. Tendremos que estar muy bien enfocados sobre los aspectos prácticos de la investigación. Pero también tendremos que considerar el mundo cultural en el cual la investigación será realizada. El mundo que estas tecnologías crearán y el mundo en el cual los sujetos de investigación viven: éstos tienen que ser parte de nuestras evaluaciones éticas. Y sí, tendremos que ser filósofos de alguna manera, pues la investigación hoy altera nuestra realidad vital y las creencias que guían nuestras vidas.

Mucho de lo que yo he hecho en la vida académica no ha tenido mucha influencia, pero servir en este Comité puede ser diferente. Aquí en la OPS, el ejercicio de una disciplina académica tiende a tener consecuencias en el mundo real. La reflexión ética que tiene lugar aquí, no permanece en el reino de las palabras y discusiones. Como las ruedas de un avión, la reflexión ética puede girar sin propósito a algún nivel, pero en última instancia tiene que tocar suelo. Aquí, la ética toca tierra. O funciona o causa grandes problemas.

Si tenemos que estar conscientes de cómo la investigación influenciará las vidas de los sujetos de investigación, también tenemos que ser críticos respecto de nuestro trasfondo de creencias filosóficas y religiosas. Éstas pueden o no respaldar nuestro respeto por las personas de otras culturas y hacer posible luchar por la dignidad de las personas vulnerables. Tendremos que enfrentar asuntos prácticos, concretos y específicos en medicina e investigación, pero tendremos que estar conscientes a la vez del trasfondo de creencias y supuestos con los cuales operamos. Tendremos que tener un sentido de quiénes somos y del tipo de mundo sociocultural que queremos para otros seres humanos. Solamente entonces podremos trabajar con los aspectos prácticos de la investigación con sujetos humanos.

¿QUÉ HACE QUE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEA ÉTICA? SIETE REQUISITOS ÉTICOS

Ezekiel Emanuel

Introducción

¿Qué hace que la investigación clínica que involucra sujetos humanos sea ética? El consentimiento informado es probablemente la primera respuesta que ofrecerían la mayoría de los investigadores estadounidenses, los bioeticistas y los miembros de los Comités Institucionales de Evaluación (IRB). Tal respuesta refleja la preponderancia de la dirección existente en la conducción ética de la investigación y el considerable énfasis de la bioética estadounidense en la autonomía. No obstante, el consentimiento informado no es ni necesario, ni suficiente para que la investigación clínica sea ética. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la investigación en situaciones de urgencia o emergencia puede realizarse éticamente sin el consentimiento informado. Además, muchas de las controversias contemporáneas más contenciosas en cuanto a la ética de la investigación clínica no incluyen el consentimiento informado. La investigación clínica en países en vías de desarrollo, el uso de placebos, la protección de las comunidades, la inclusión de niños, etc., no se centra en el consentimiento informado sino en la ética de selección de sujetos, una proporción de beneficios en función de riesgos apropiada, el valor de la investigación a la sociedad, etc. Delineamos un marco de siete requisitos para evaluar la ética de las propuestas de investigación clínica que hacen más coherentes y sistemáticos los códigos y las declaraciones tradicionales sobre la investigación en sujetos humanos. Estos requisitos deben guiar la evaluación ética de los protocolos de investigación clínica por los investigadores, los miembros de los Comités de Evaluación Institucional, las instituciones que financian investigaciones y otros.

Elucidación sistemática de estos requisitos éticos.

¿Por qué la investigación clínica necesita requisitos éticos especiales? ¿Por qué una buena investigación científica no es suficiente por sí sola? ¿No equivale la buena ciencia a buena ética? Todas éstas constituyen interrogantes comunes, especialmente por parte de los investigadores clínicos.

El objetivo principal de la investigación clínica es generar conocimiento generalizable, que sirva para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana; los sujetos que participan son sólo un medio para asegurar tal conocimiento. En consecuencia, en toda investigación clínica existe el potencial de explotación al colocar a

los sujetos de la investigación en una situación de riesgo de ser perjudicados en aras del bien de otros. Los requisitos éticos para la investigación clínica están dirigidos a reducir al mínimo la posibilidad de explotación, con el fin de asegurar que los sujetos de investigación no sean sólo usados, sino tratados con respeto mientras contribuyen al bien social.

Durante los últimos 50 años, las fuentes principales de orientación ética sobre la realización de investigaciones clínicas han sido el Código de Nuremberg (1996 #3), la Declaración de Helsinki (Asociación, 1997 #4), el Informe Belmont (Investigación, 18 de abril, 1974 #2), y las normas del CIOMS ((CIOMS), 1993 #5)*. No obstante, estos documentos se escribieron en respuesta a sucesos específicos y tienden a centrarse en los temas que los instigaron. Por ejemplo, el Código de Nuremberg formó parte de la decisión jurídica que condenó las atrocidades de los médicos nazis. La Declaración de Helsinki se desarrolló para remediar las lagunas percibidas en el Código de Nuremberg, especialmente las relacionadas con los médicos que realizaban investigaciones en pacientes. El Informe Belmont se hizo para proporcionar un marco filosófico a las reglas y reglamentos desarrollados para responder a los escándalos de las investigaciones norteamericanas, como la de Tuskegee y la de Willowbrook. Y, las normas del CIOMS fueron concebidas para abordar la aplicación de la Declaración de Helsinki “en los países en vías de desarrollo... (en particular para) ensayos a gran escala de vacunas y medicamentos”, especialmente para el SIDA. En consecuencia, los documentos hacen hincapié en ciertos requisitos éticos específicos que tienen relación con las ocurrencias a las que estaban dirigidos al tiempo que eluden otras. Por ejemplo, gran parte del Informe Belmont y la Declaración de Helsinki recalcan la importancia de una relación favorable en la razón de riesgo-beneficio, sin embargo esta no es una pauta separada en el CIOMS. La Declaración de Helsinki enfatiza la evaluación independiente de los protocolos de investigación, mientras que el Código de Nuremberg no lo menciona. En ausencia de una delineación sistemática de los requisitos éticos universalmente aplicables y necesarios para la investigación clínica, los investigadores, los miembros del IRB, los patrocinadores y otros carecen de un marco coherente y racional mediante el cual puedan asegurar que las propuestas clínicas de investigación son éticas.

Hay siete requisitos éticos que sí proporcionan un marco sistemático y racional para determinar si la investigación clínica es ética (ver Cuadro 1). Estos requisitos están hechos para guiar el desarrollo y la ejecución de los protocolos y su revisión, no para evaluar la ética de las acciones individuales de un investigador, ni mucho menos la empresa de investigación clínica en su totalidad. Mientras que ninguna de las normas tradicionales -Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki, Informe Belmont o CIOMS- incluyen explícitamente los siete, estos requisitos éticos no contravienen ninguna de sus disposiciones. Por el contrario, estos requisitos esclarecen en forma sistemática las protecciones fundamentales implícitas en la filosofía básica de todos estos documentos, aunque no incluyan todos los requisitos enumerados en cada uno. Como tal, estos requisitos están hechos para ser universales, no limitados como respuesta a una tragedia, escándalo o problema específico, ni limitado a las prácticas en un país o por un grupo de investigadores.

* Nota de los editores: Hay una nueva revisión que fue ya publicada por CIOMS el año 2002. Este libro incluye una parte de la traducción al español realizada por el programa Regional de Bioética OPS/OMS.

1. Valor

Para ser ética, la investigación clínica debe tener valor, lo que representa un juicio sobre la importancia social, científica o clínica de la investigación (1996 #3) (Freedman, 1987 #11). La investigación debe evaluar una intervención que conduzca a mejoras en la salud o al bienestar de la población, realizar un estudio preliminar para desarrollar una intervención o probar una hipótesis que pueda generar información importante acerca de la estructura o la función de los sistemas biológicos humanos, aunque tal información no tenga ramificaciones prácticas inmediatas. Esta aseveración pone el énfasis en los resultados de la investigación, en cuanto a que tienen probabilidad de promover mejoras en la salud, en el bienestar o en el conocimiento de la población. Algunos ejemplos de investigación clínica sin valor científico ni social incluyen la investigación clínica que duplica o repite sustancial o totalmente resultados comprobados -que no confirma un estudio en un área polémica, pero confirma resultados bien aceptados- resultados no generalizables, una hipótesis banal o una en la que la intervención no puede jamás llevarse a cabo en forma práctica aunque sea eficaz (Freedman, 1987 #11).

¿Por qué el valor social o científico debe ser un requisito ético? Las razones fundamentales son dos: el uso responsable de recursos limitados y el evitar la explotación. Hay recursos limitados para la investigación: dinero, espacio y tiempo. Aunque los presupuestos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y otras organizaciones pudieran financiar todas las solicitudes de investigación clínica, hacerlo significaría desviar recursos de otras valiosas actividades sociales e individuales, como la educación, mejoras ambientales, mejor sistema judicial, etc. La investigación clínica no debe consumir los recursos limitados innecesariamente, sin producir resultados valiosos. Más allá de no desperdiciar dinero, espacio y tiempo -que también se aplica a la investigación que no incluye a seres humanos, como la física de partículas- hay un imperativo de no exponer a los seres humanos a riesgos y daños potenciales a menos que se espere un resultado valioso. El requisito de que la investigación debe ser valiosa para ser ética asegura que los sujetos de investigación no sean expuestos a riesgos sin la posibilidad de algún beneficio personal o social.

Requerir que los protocolos de investigación clínica demuestren algún valor social o científico, en términos absolutos, constituye un requisito mínimo. Sin embargo, una evaluación comparativa de los beneficios sociales relativos de diferentes protocolos de investigación clínica -dándole mayor valor a la investigación clínica que tiene probabilidad de generar mayores mejoras en salud o bienestar dada la condición que se investiga, el estado de comprensión científica, la posibilidad de llevar a cabo la intervención, etc.- constituyen un gran comienzo. Las consideraciones de equidad -necesidad de asignar los escasos recursos con sensatez- justifican tales evaluaciones comparativas de valor. En consecuencia, las comparaciones de valor social son parte integral de la determinación de las prioridades de financiamiento. Pero, al considerar si un determinado protocolo de investigación clínica es ético, no si debe ser financiado, la evaluación se centra apropiadamente en que si éste tiene algún valor social.

2. Validez científica

Incluso una investigación valiosa puede ser mal diseñada o realizada, produciendo resultados científicamente poco confiables o inválidos. En este sentido, la mala ciencia no es ética:

Se puede aceptar como axioma que un estudio con sujetos humanos que ha sido mal o indebidamente diseñado, es decir, que no tiene posibilidad de producir hechos científicos (o sea, observaciones reproducibles) en cuanto al mismo estudio, no es ético... En esencia la validez científica de un estudio en seres humanos es en sí un principio ético (Rutstein, 1969 #12).

Para que un protocolo de investigación clínica sea ético la metodología debe ser válida y prácticamente realizable. O sea, la investigación debe tener un objetivo científico claro, estar diseñada usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados, tener poder suficiente para probar definitivamente el objetivo, un plan de análisis de datos verosímil y debe poder llevarse a cabo (Asociación, 1997 #4) (Freedman, 1987 #11). La investigación que usa muestras, preguntas o evaluaciones estadísticas prejuiciosas, que es de bajo poder, que descuida los extremos o datos críticos, que posiblemente no podría reclutar a suficientes sujetos, etc., no es ética porque no puede generar conocimiento científico válido (Feinstein, 1978 #13).

En las palabras de Freedman, validez es “una condición previa... una exigencia no negociable” (Freedman, 1987 #11). También argumenta que la validez debe ser un requisito previo al valor porque el valor “presupone validez”. Sin embargo, la determinación de la importancia de una hipótesis puede y debe hacerse antes e independientemente de los métodos de investigación. Una “buena interrogante” puede ser abordada con técnicas de investigación buenas o malas -los malos métodos de investigación no le quitan valor a la interrogante, sólo invalidan los resultados-. Independientemente, la investigación puede ser ética sólo si es tanto valiosa como válida. Ambas cosas son necesarias; ninguna de las dos puede ser ignorada.

La justificación de validez como requisito ético recae sobre los mismos dos principios que se aplican al valor: los recursos limitados y el evitar la explotación. “La investigación inválida es poco ética porque a su vez es un derroche de recursos: investigador, organismo financiador y cualquiera que participe en la investigación” (Freedman, 1987 #11). Más aún, sin validez el estudio no puede generar ningún conocimiento, producir beneficio alguno o justificar el imponer cualquier tipo de riesgo o daño a las personas.

3. Selección equitativa del sujeto

La identificación y selección de los sujetos potenciales, que participarán en una investigación deben ser equitativas. Son cuatro las facetas de este requisito. Una se refiere a asegurar que se seleccionen grupos específicos de sujetos por razones relacionadas con las interrogantes científicas incluidas en la investigación (Investigación, 18 de abril, 1974 #2) (Levine, 1988 #14). Con demasiada frecuencia los sujetos han sido seleccionados,

especialmente para una investigación que implicaba riesgos o no ofrecía ningún beneficio potencial a los sujetos, debido a que éstos eran “convenientes” o su capacidad de protegerse a sí mismos estaba comprometida, aun cuando personas de grupos menos vulnerables igualmente fáciles de obtener, podrían haber satisfecho los requisitos científicos de la investigación. Por ejemplo, se ha sugerido que en algunos de los experimentos de radiación en seres humanos se seleccionaron como sujetos a niños retrasados mentales en lugar de niños de inteligencia normal, porque era fácil disponer de ellos y eran menos capaces de hacer valer sus derechos (Experimentos, 1996 #15). Una selección equitativa de sujetos requiere que sea la ciencia y no la vulnerabilidad -o sea, el estigma social, la impotencia o factores no relacionados con la finalidad de la investigación- la que dicte a quién seleccionar como probable sujeto.

Segundo, una selección equitativa de sujetos requiere que a todos los grupos se les ofrezca la oportunidad de participar en la investigación a menos que existan buenas razones científicas o de riesgo que restringiesen su elegibilidad (Investigación, 18 de abril, 1974 #2). La investigación con potencial de beneficios sustanciales para los sujetos no debería estar reservada sólo para grupos favorecidos, los adinerados, los varones, ciertos grupos raciales, etc. Sin embargo, sería justo restringir la participación de algunos grupos en un protocolo de investigación clínica, si eso los expusiera a riesgos significativamente mayores.

Tercero, la selección de sujetos puede considerarse equitativa sólo cuando aquellos que se reclutan como sujetos estén en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo, como ser un nuevo tratamiento. En este sentido, la selección equitativa de sujetos debe tomar en cuenta si los resultados de la investigación pudieran ser de valor real para los grupos que están reclutándose para participar en la investigación. De igual manera, si los resultados de la investigación tienen la probabilidad de ser aplicados a la salud y el bienestar de grupos específicos, entonces la selección equitativa de los sujetos requiere que estos grupos sean elegibles para participar en el estudio a menos que hubieran buenas razones científicas o algún potencial de daño para excluirlos; la eficiencia no puede anular la equidad en el reclutamiento de sujetos. Por ejemplo, si una droga o procedimiento tiene probabilidad de ser consumido por mujeres o niños si se demuestra que es seguro y eficaz, entonces la equidad requiere que no se les excluya de la investigación clínica o intervención del medicamento. En realidad, parte de la razón fundamental de las recientes iniciativas de incluir más a mujeres, minorías y niños en la investigación clínica es asegurar que se les incluya como sujetos en la investigación clínica de las intervenciones que puedan eventualmente recibir.

Finalmente, hay una interacción dinámica entre la selección equitativa de los sujetos y la garantía de una razón de riesgo-beneficio apropiada. La selección de sujetos debe estar diseñada para reducir al mínimo los riesgos para los sujetos a la vez que se maximizan los beneficios sociales y científicos de los resultados de la investigación. La elegibilidad de algunos sujetos puede basarse en los objetivos científicos del estudio, pero, puede que la participación los ponga en situación considerable de riesgo de ser afectados o de empeorar su afección. De igual manera, algunos sujetos pueden tener una oportunidad significativamente inferior de beneficiarse de la investigación clínica en comparación con otros sujetos potenciales. La exclusión de tales sujetos podría considerarse equitativa.

La selección equitativa de sujetos se justifica por el principio de la equidad distributiva, el concepto de que los beneficios y las cargas de la vida social deben ser distribuidos equitativamente. Las personas que asumen los riesgos de ser afectadas deben también recibir los beneficios producidos por la cooperación social y las actividades como la investigación clínica. Las oportunidades de recibir los beneficios potenciales que son producidos por actividades sociales deben estar abiertas a todos, especialmente a aquellos a los que se les pidió correr el riesgo, en tanto que los riesgos y afecciones no deben ser relegados a los marginados, estigmatizados, indefensos o pobres (Beauchamp, 1994 #16). La esencia de la equidad en la investigación en sujetos humanos es que la necesidad científica guíe la selección de los sujetos y que los criterios de elegibilidad usados sean los más amplios posibles compatibles con la interrogante de la investigación científica que se investiga y el intento de reducir al mínimo los riesgos de la investigación.

4. Proporción favorable de riesgo-beneficio

La investigación en sujetos humanos puede implicar considerables riesgos y beneficios. Aunque inherente a la investigación, el grado de riesgo y beneficio es incierto, con mayor incertidumbre aún en las primeras etapas. La investigación clínica puede justificarse sólo cuando: 1) los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan, 2) los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan, y 3) los beneficios potenciales son proporcionales o exceden a los riesgos asumidos. Todos los riesgos son sobrellevados por los individuos, si bien pueden resultar en algún beneficio potencial, el beneficio principal es para la sociedad. Por lo tanto, al sopesar los riesgos y los beneficios hay dos comparaciones: 1) riesgos y beneficios potenciales para los sujetos, y 2) riesgos para los sujetos comparados con beneficios para la sociedad. En general, cuanto más probable y/o severo el potencial de riesgo, mayor debe ser la probabilidad y/o magnitud de los beneficios anticipados; por el contrario, la investigación que implique menor probabilidad y/o severidad en riesgos potenciales puede tener beneficios potenciales más inciertos y/o circunscritos.

Obviamente, el concepto de “proporcionalidad” y “extralimitación” de los riesgos y beneficios son metafóricos. Las personas habitualmente comparan los riesgos y los beneficios por sí mismas para decidir si uno excede el otro. La ausencia de una fórmula matemática para determinar cuándo el balance de riesgos y beneficios es proporcional no connota que tales juicios sean intrínsecamente fortuitos o subjetivos. Las evaluaciones sobre la calidad de los libros o de las películas no son cuantificables, pero tampoco se trata sólo de gustos; éstas acarrear juicios basados en estándares compartidos. Asimismo, el requerimiento de que el castigo debe concordar con el crimen o las recompensas reflejar la contribución ha generado normas compartidas sin algoritmos cuantificables. De igual manera, las evaluaciones de los riesgos y beneficios de la investigación son juicios que pueden implicar normas explícitas basadas en un delineado sistemático, sobre la base de datos existentes, de los tipos potenciales de daños y beneficios, su probabilidad de ocurrir y sus consecuencias a largo plazo.

La determinación de cuándo los riesgos potenciales a sujetos individuales exceden el potencial de los beneficios a la sociedad acarrea comparaciones interpersonales que, tanto

conceptual como prácticamente, son muy difíciles y se acercan mucho a la explotación. Aunque tal comparación es inherente a toda investigación clínica, es particularmente exagerada en la Fase I de la investigación durante la cual no se espera ningún beneficio para el individuo. Mientras que los individuos por lo general no sopesan cuándo los riesgos que corren se traducen en beneficios para la sociedad, los responsables de las políticas habitualmente sí hacen tales comparaciones. La exhortación a acercamientos utilitarios hacia la maximización es muy polémica; no existe un marco determinado sobre cómo se deben “balancear” los beneficios sociales contra los riesgos individuales. No obstante, estas decisiones se toman, y son los investigadores y los Comités de Evaluación Institucional los obligados a tomarlas.

Este requisito incorpora los principios de no-maleficencia y beneficencia, por largo tiempo reconocidos como los principios fundamentales de la medicina, en la investigación clínica (Beauchamp, 1994 #16) (Levine, 1988 #14). El principio de no maleficencia sostiene que no se debe causar daño a una persona. Esto justifica la necesidad de reducir al mínimo los riesgos de la investigación. El principio de la beneficencia “se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros” (Beauchamp, 1994 #16). En la investigación clínica, esto se traduce en la necesidad de maximizar los beneficios de la investigación tanto para el sujeto individual como para la sociedad. Se requiere tener la seguridad de que los beneficios exceden los riesgos por la necesidad de evitar la explotación de las personas.

5. Evaluación independiente

Los investigadores tienen potencial de conflicto de intereses. Aun los investigadores bien intencionados tienen múltiples intereses legítimos -interés en realizar una buena investigación, en completar la investigación rápidamente, en proteger a los sujetos de la investigación, en obtener financiamiento y en avanzar sus carreras, etc.-. Estos intereses diversos pueden involuntariamente distorsionar y minar sus juicios en lo referente al diseño y la realización de la investigación, al análisis de los datos, así como a su adherencia a los requisitos éticos (Thompson, 1993 #17). Su deseo de finalizar un estudio rápidamente puede llevarlos a utilizar métodos científicos dudosos y de ese modo comprometer la validez de la investigación, o al uso de sujetos fácilmente disponibles en lugar de aplicar criterios más justos en la selección de éstos; su compromiso con el proyecto de investigación puede conducirlos a enfatizar demasiado los beneficios potenciales y desestimar el potencial de daño a los sujetos. Una manera común de reducir al mínimo el impacto potencial de ese tipo de prejuicios es la evaluación independiente, haciendo que la investigación clínica sea revisada por peritos apropiados que no estén afiliados al estudio y que tengan autoridad para aprobar, enmendar o, en casos extremos, cancelar la investigación.

Una segunda razón para la evaluación independiente de la investigación clínica es la responsabilidad social. La investigación clínica impone riesgos a los sujetos en beneficio de la sociedad. Aún más, los presuntos sujetos de futuros proyectos de investigación son miembros de la sociedad. La evaluación independiente del cumplimiento con los requisitos éticos, de un estudio o investigación, garantiza a la sociedad que las personas inscritas para los ensayos serán tratadas éticamente y no sólo como meros medios. Con esta evaluación, los miembros de la sociedad pueden estar confiados de que no se van a beneficiar

del mal uso de otros seres humanos y que, si se inscriben para la investigación clínica, serán tratados éticamente.

En los Estados Unidos, la evaluación independiente de los proyectos de investigación se hace a través de grupos múltiples: los organismos donantes, las Juntas Institucionales de Revisión locales (IRB), las Juntas de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB). La responsabilidad de la evaluación de cada requisito no siempre es clara y en algunos casos se superpone. Para las instituciones que reciben apoyo del Departamento de Salud y Servicios Sociales existe un organismo gubernamental, la Oficina para la Protección de Riesgos en la Investigación (OPRR), que supervisa y reglamenta los Comités de Evaluación Institucional. Hay otras maneras válidas de garantizar la evaluación y revisión independiente de los protocolos de investigación clínica, algunos de los cuales se han probado en otros países.

6. Consentimiento informado

La finalidad del consentimiento informado es asegurar que los individuos participan en la investigación clínica propuesta sólo cuando ésta es compatible con sus valores, intereses y preferencias. Los requisitos específicos del consentimiento informado incluyen la provisión de información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación, una debida comprensión por parte del sujeto de esta información y de su propia situación clínica, y la toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no (Applebaum, 1987 #18) (Faden, 1986 #19). Cada uno de estos elementos es necesario para asegurar que los individuos tomen determinaciones racionales y libres sobre si el ensayo de investigación se conforma a sus intereses.

El consentimiento informado se justifica por la necesidad del respeto a las personas y a sus decisiones autónomas (Investigación, 18 de abril de 1979 #2) (Levine, 1988 #14; Faden, 1986 #19; Beauchamp, 1994 #16; Applebaum, 1987 #18). Cada persona tiene un valor intrínseco debido a su capacidad de elegir, modificar y proseguir su propio plan de vida. Inscribir a individuos en investigaciones clínicas sin su autorización es tratarlos como medios hacia un fin con el cual pudieran no estar de acuerdo, infringiendo de esa forma su valor intrínseco y su autonomía. Permittedole al individuo decidir si -y cómo- quiere contribuir a la investigación, el consentimiento informado respeta a la persona y su autonomía.

7. Respeto a los sujetos inscritos

Los requisitos éticos para la investigación clínica no concluyen cuando los individuos firman el formulario de consentimiento informado y se inscriben en la investigación. Los sujetos deben continuar siendo tratados con respeto mientras participan en la investigación clínica. El respeto a los sujetos inscritos implica al menos cinco actividades diferentes. Primero, el respeto incluye permitir al sujeto cambiar de opinión, a decidir que la investigación no concuerda con sus intereses o preferencias, y a retirarse sin sanción. Segundo, ya que se recopilará información sustancial sobre los sujetos inscritos, su privacidad debe ser respetada administrando la información de acuerdo con reglas de

confidencialidad. Tercero, durante el curso de la investigación clínica, se pueden obtener datos nuevos, información acerca de los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas. El respeto requiere que a los sujetos inscritos se les proporcione esta nueva información. Por ejemplo, cuando los documentos de consentimiento informado se modifican para incluir riesgos o beneficios adicionales descubiertos en el curso de la investigación, los sujetos inscritos también deben ser informados de estos nuevos datos. Cuarto, en reconocimiento a la contribución de los sujetos a la investigación clínica, debe haber algún mecanismo para informarlos sobre los resultados y lo que se aprendió de la investigación clínica. Quinto, el bienestar del sujeto debe vigilarse cuidadosamente a lo largo de su participación por si experimenta reacciones adversas o suceden eventos adversos severos, a fin de proporcionarle un tratamiento apropiado y, si es necesario, retirarlo de la investigación.

Estas diferentes actividades pueden aparecer como una aglomeración de protecciones no relacionadas. Permitirle retirarse o proporcionar al sujeto información sobre nuevos beneficios y riesgos, puede parecer adecuadamente integral al proceso de consentimiento informado. Sin embargo, muchas personas, especialmente los investigadores y los sujetos, creen que el proceso de consentimiento informado concluye al inscribirse. Esta creencia se ve reforzada por la forma en que la evaluación independiente generalmente recalca el documento y rara vez analiza el proceso de consentimiento y el tratamiento de los sujetos una vez que son participantes. Por consiguiente, este conjunto de protecciones se entiende mejor como el tratamiento sensible que se debe proporcionar a los sujetos después de haber firmado los documentos de consentimiento informado. Estas cinco protecciones hacen recordar a los investigadores, a los sujetos, a los revisores y a otros que la investigación clínica ética requiere que se cumplan los requisitos no sólo antes de comenzar la investigación; este requisito recalca la importancia del monitoreo continuo para velar por los intereses de los sujetos inscritos.

El respeto por los sujetos inscritos se justifica por múltiples principios incluida la beneficencia, el respeto por las personas y el respeto a la autonomía. Por ejemplo, permitirle a los sujetos retirarse de la investigación y proporcionarles la información adicional que resulta de la investigación, son aspectos claves de respeto a su autonomía. La protección de su confidencialidad y el monitoreo de su bienestar están motivados por la beneficencia.

• ***La universalidad de los requisitos.***

Estos siete requisitos para que una investigación clínica sea ética son universales. Están justificados por valores éticos y principios ampliamente reconocidos y aceptados, con los que desearía ser tratada toda persona razonable -la prevención de la explotación, la distribución equitativa de riesgos y beneficios y cargas, la beneficencia, el respeto por las personas, etc-. (Scanlon, 1999 #20). En verdad, estos requisitos son precisamente los que las personas invocarían para justificar la investigación clínica si ésta fuera cuestionada. No obstante, al igual que las provisiones constitucionales y enmiendas, estos requisitos éticos son declaraciones de valor y procedimiento generales que requieren de una interpretación práctica y una especificación que intrínsecamente dependerá del contexto. Por ejemplo, quien es considerado vulnerable para los criterios de selección equitativa de sujetos variará de un lugar a otro. En algunos lugares, los ancianos pueden ser venerables

y no vulnerables. Mientras que en los Estados Unidos se necesitan esfuerzos especiales para asegurar que las minorías raciales estén adecuadamente representadas en toda investigación y no sólo marcadas para reclutamiento en investigaciones con alto potencial de riesgo, en otros lugares la selección equitativa de sujetos puede requerir énfasis en ciertos grupos religiosos o étnicos. La adaptación de estos requisitos a identidades, adhesiones y tradiciones culturales encajadas en determinadas circunstancias no debilita su universalidad; pues reconoce que cualquier conjunto de requisitos necesita interpretarse y especificarse en contextos específicos y que esto puede ocurrir de diferentes formas compatibles con su filosofía básica.

• ***El ordenamiento de los requisitos.***

Estos siete requisitos han sido presentados en orden cronológico desde la concepción de la investigación clínica a su precisa formulación y ejecución. El ordenamiento no es arbitrario; es un orden léxico. No hay ninguna necesidad de considerar los requisitos posteriores a menos que se cumplan los previos. La única excepción se refiere a la selección equitativa de los sujetos y la proporción favorable de riesgo-beneficio. Estos dos requisitos deben considerarse juntos, ya que tienen una relación dinámica y se modifican mutuamente; la razón riesgo-beneficio puede variar entre los diferentes grupos potenciales de sujetos. Este argumento no ha sido propuesto anteriormente y puede ser polémico. No obstante, encierra la secuencia lógica necesaria para asegurar que no se explote a los sujetos. No hay ninguna razón para considerar siquiera la selección equitativa de sujetos y menos aún el consentimiento informado si la investigación no tiene valor social ni validez científica.

Cuando un estudio en sí no tiene validez científica, toda otra consideración ética se torna irrelevante. No tiene sentido obtener “consentimiento informado” para realizar un estudio inútil (Rutstein, 1969 #12).

De igual manera, no hay ninguna razón para obtener el consentimiento informado de sujetos reclutados injustamente; la investigación en sí no es ética. La evaluación independiente de la información proporcionada a sujetos potenciales requiere que este paso ocurra antes del consentimiento informado.

• ***Aptitudes necesarias para poner en práctica estos requisitos.***

La puesta en práctica de estos requisitos éticos y la determinación sobre si un ensayo de investigación cumple con cada uno de ellos implica una variedad de habilidades que condicionarán el tipo de capacitación y las aptitudes que será necesario asegurarse que tengan los investigadores clínicos evaluadores. No sólo deben los investigadores clínicos estar capacitados en las metodologías apropiadas, pruebas estadísticas, medición de los resultados y otros aspectos científicos de los ensayos clínicos, también deben estar capacitados en lo que se refiere a la adherencia a estos requisitos éticos, incluida la capacidad y sensibilidad para determinar los criterios de selección de los sujetos apropiados, evaluar la razón riesgo-beneficio, proporcionar información de una manera apropiada, cumplir con los procedimientos de confidencialidad, etc. De igual manera, debido a que la evaluación independiente de la investigación clínica debe su valor, validez, criterios de selección,

proporción de riesgo-beneficio, documentos de consentimiento informado y procedimientos para monitorear a los sujetos inscritos, las aptitudes necesarias deben variar del conocimiento científico al ético. En verdad, cualquier grupo designado encargado de la revisión ética independiente de los ensayos de investigación debe incluir a individuos con aptitudes científicas, estadísticas, éticas, legales; así como a ciudadanos con capacidad de reflexión que comprendan los valores sociales, las prioridades y vulnerabilidad, y las inquietudes de los sujetos potenciales.

• ***Temas pendientes.***

La delimitación de este marco sistemático para el examen ético de la investigación clínica todavía deja muchos temas no resueltos en los cuales la interpretación de estos requisitos continúa siendo polémica. Por ejemplo, en lo relativo al requisito de una proporción favorable riesgo-beneficio, algunos alegan que existen límites absolutos y máximos sobre cuánto riesgo predecible es aceptable sin importar el grado de beneficios que puede esperarse. El quinto punto del Código de Nuremberg declara que “ningún experimento debe conducirse donde exista una razón a priori de creer que ocurrirá la muerte o una lesión incapacitadora”. Otros afirman que no debe haber ningún límite absoluto sobre riesgo; el riesgo apropiado debe ser una evaluación comparativa dependiendo de los beneficios potenciales y los sujetos participantes. En el caso de enfermedades letales, como el SIDA y el cáncer, algunos riesgos limitados de muerte debido a la investigación pueden ser éticamente aceptables. De igual manera, en lo referente a la selección equitativa de sujetos, existe desacuerdo sobre el asegurar que los resultados de la investigación serán de real valor para los grupos que se están reclutando; en el contexto de la investigación internacional este es el problema de “disponibilidad razonable”. Algunos alegan que antes de iniciar un protocolo se debe hacer una provisión explícita para asegurar que si hubiera resultados positivos se garantizará a toda la nación el tratamiento. Otros argumentan no sólo que hay desacuerdo sobre la interpretación de los requisitos, sino sobre la existencia de otros requisitos. Algunos alegan que hay un requisito de diseminar los resultados de la investigación, porque la diseminación es la que genera conocimiento generalizable; si los resultados de investigación no se comparten, entonces quiere decir que los sujetos han sido colocados en situación de riesgo sin considerar los beneficios a la sociedad. Otros sugieren que, de la forma como está presentado, esto no es parte de la evaluación ética de un ensayo de investigación clínica. De igual manera, hay invocaciones de protección no sólo para los intereses de los individuos, sino de las comunidades y que éste es un requisito adicional. Otros creen que la interpretación adecuada de los requisitos -especialmente la selección equitativa de sujetos, la proporción riesgo-beneficio y el consentimiento informado- puede abordar esta inquietud.

Estos siete requisitos para considerar la ética de una investigación clínica deben considerarse análogamente a una constitución, en el sentido que proporciona un marco sistemático para guiar las evaluaciones de los protocolos de investigación clínica individuales, las tradiciones de interpretación para los diversos requisitos generales, el contexto de desacuerdos y las clases de consideraciones que deben invocarse para resolverlos. Como una constitución, y a diferencia del Código de Nuremberg, los requisitos se pueden reinterpretar, refinar y, aun, ser revisados, especialmente a la luz de cambios en la ciencia y en los ensayos clínicos.

Conclusión

Para muchos, la esencia de la investigación clínica ética es el consentimiento informado de los sujetos. Este criterio se genera y se refuerza porque el primer y más extenso principio del Código de Nuremberg es el requisito del consentimiento informado (1996 #3). Y, de las 15 Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica con Sujetos Humanos publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), los primeros nueve están dedicados al consentimiento informado. Lejos de ser el elemento fundamental de la investigación ética, el consentimiento informado no es sino un factor y en realidad uno de los últimos factores para determinar la ética de la investigación clínica. En verdad, hay siete requisitos que proporcionan un marco para evaluar la ética de la investigación clínica. Estos requisitos deben considerarse en orden y todos deben cumplirse.

CUADRO 1: SIETE REQUISITOS PARA QUE UN ENSAYO DE INVESTIGACIÓN SEA ÉTICO

| Requisitos | Explicación | Justificación de valores éticos | Conocimientos necesarios para evaluar |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Valor social o científico. | Evaluar un tratamiento, una intervención o una teoría que mejorará la salud y el bienestar o el conocimiento. | Escasez de recursos y evitar la explotación. | Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales. |
| Validez científica. | Postular una hipótesis clara, utilizar principios y métodos científicos aceptados, que incluyen las técnicas estadísticas, para producir datos confiables y válidos. | Escasez de recursos y evitar la explotación. | Conocimientos científicos y estadísticos. |
| Selección equitativa de los sujetos. | Que la selección de sujetos/participantes se haga cuidando de que no se seleccione a personas/poblaciones estigmatizadas o vulnerables para las investigaciones riesgosas, mientras que a las más favorecidas se les ofrezca participar en investigaciones de potencial más beneficioso. | Justicia distributiva. | Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Conocimiento de la cultura y los valores de la comunidad afectadas. |
| Razón riesgo/beneficio favorable. | Minimizar los riesgos y daños potenciales, maximizando los beneficios potenciales con el fin de que los riesgos a los sujetos/participantes sean proporcionales a los beneficios al sujeto/participante y a la sociedad. | No-maleficencia. Beneficencia. | Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales. |
| Evaluación independiente. | Evaluación del diseño del ensayo, la población sujeto propuesta y la razón riesgo/beneficio por individuos ajenos a la investigación. | Minimizar potenciales conflictos de interés. Cumplir con el compromiso a rendir cuenta pública. | Independencia intelectual, económica y de todo tipo de los investigadores. |
| Consentimiento informado. | Informar a los sujetos potenciales acerca del propósito de la investigación, sus riesgos y beneficios potenciales y las alternativas, de forma que las personas comprendan esta información y puedan tomar decisiones en forma voluntaria acerca de su participación en la investigación. | Respeto a la autonomía de los sujetos. | Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales. |
| Respeto por los sujetos inscritos. | Respeto a los sujetos demostrado mediante: 1. La posibilidad de permitirles salirse de la investigación 2. La protección de su privacidad a través de la confidencialidad 3. La provisión de información acerca de riesgos o beneficios descubiertos en el curso de la investigación 4. La provisión de información acerca de los resultados de la investigación clínica 5. La vigilancia continua de su bienestar | Respeto a la autonomía de los sujetos. Beneficencia. | Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales. |

INVESTIGACIÓN COLABORATIVA INTERNACIONAL: ACONTECIMIENTOS RECIENTES¹

Ruth Macklin

Actualmente hay concentrada una atención sin precedentes en la investigación colaborativa internacional. En los Estados Unidos, la Comisión Nacional Asesora en Bioética está estudiando el tema y se propone preparar un informe². El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias está contemplando la formación de un comité para examinar el tema³. El Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud está haciendo planes para patrocinar una serie de foros que incluirían a los Estados Unidos, los patrocinadores e investigadores y, también, a personas de los países en vías de desarrollo⁴. En el Reino Unido, el Consejo Nuffield de Bioética dedicó una reunión de dos días a este tema en febrero de 1999⁵. El programa de desarrollo de vacunas del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA (ONUSIDA) realizó una serie de talleres y reuniones durante un periodo de 18 meses en 1997-98, concentrados en las próximas pruebas internacionales de la vacuna contra la infección por el VIH/SIDA⁶.

Al mismo tiempo, la Asociación Médica Mundial está emprendiendo una minuciosa, si no radical, revisión de la Declaración de Helsinki, uno de los principales códigos de ética en la investigación. En otro acontecimiento, se ha formado un comité directivo para revisar las Normas Éticas Internacionales de la CIOMS para la Investigación Biomédica, un documento expedido en 1993, hace menos de una década*. En 1998, tres importantes revistas de bioética dedicaron un número sustancial de páginas a problemas específicos y generales en la investigación colaborativa internacional⁷.

¹ Porciones de este documento fueron extraídas de Macklin R. *Investigación e Imperialismo Ético Internacional*. Nueva York: Prensa Universitaria de Oxford; 1999: 187-217 y del Capítulo: La Justicia en la Investigación Internacional. En: Kahn J, Matroinni A, Sugarman J, eds. *Más Allá del Consentimiento: Búsqueda de la justicia en la investigación*. Nueva York: Prensa Universitaria de Oxford; 1998:131-146.

² Este proceso se inicia en 1999, y la autora fue invitada a ser consultora de la Comisión en este trabajo.

³ Esta autora recibió una llamada de un funcionario de la Academia inquiriendo sobre la necesidad de que el Instituto emprendiera este tipo de estudio.

⁴ En este caso también la autora fue llamada por un funcionario del Centro Fogarty que buscaba los nombres de posibles participantes de países en vías de desarrollo.

⁵ Esta autora participó como invitada a la reunión del Consejo Nuffield.

⁶ Esta autora ayudó a planear y organizar esta serie, y asistió a cinco de las seis reuniones.

* Nota de los editores: La revisión a la que la autora hace referencia ha sido ya publicada por CIOMS en 2002. Una parte de la traducción al español realizada por el Programa Regional de Bioética OPS/OMS se publica en este libro.

⁷ *Bioethics* 1998; 12: 286-333. *Hastings Center Report* 1998; 28: 25-48. *KIEJ* 1998. 8: 233-273.

¿Qué precipitó toda esta actividad y por qué se percibe la necesidad de revisar las normas éticas existentes? Aunque indudablemente existen muchos factores contribuyentes, probablemente la causa más cercana puede rastrearse a un episodio polémico que ocurrió en 1997. Empiezo con una descripción de aquel episodio y continúo con el proceso innovador creado por ONUSIDA para prevenir que problemas similares puedan ocurrir con la iniciación de los ensayos a gran escala de la vacuna contra el SIDA. Dado que gran parte de mi experiencia actual en lo referente a los ensayos colaborativos internacionales se centra en la investigación de infecciones por el VIH/SIDA, me basaré principalmente en los ejemplos de esa área.

La controversia: ensayos de la infección por el VIH/SIDA controlados por placebos

La controversia reciente comprendió un conjunto de estudios sobre transmisión materno-fetal del VIH que se llevó a cabo en varios países en desarrollo. A algunos de los sujetos humanos que participaron en la investigación se les dieron placebos, aunque un tratamiento de eficacia comprobada venía siendo suministrado habitualmente a mujeres embarazadas en los países industrializados. Un prolongado debate público, parte del cual tuvo lugar en las páginas del “New England Journal of Medicine”⁸ involucró a los patrocinadores de la investigación -los Institutos Nacionales de Salud (NIH), los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) y el ONUSIDA- y a sus adversarios que criticaban los estudios⁹.

El furor fue iniciado por una carta abierta dirigida a funcionarios de los Estados Unidos por el Grupo de Investigación en Salud del Ciudadano Público, que comparó a los CDC y los ensayos patrocinados por los NIH a los infames experimentos de Tuskegee¹⁰ y por las historias que siguieron en los periódicos. El grupo de promoción de la causa del Ciudadano Público alegó que un régimen de tratamiento de eficacia comprobada puede reducir la tasa de transmisión vertical, de manera que es no ético privar de ese tratamiento a las mujeres en el ensayo. El régimen de eficacia comprobada (conocido como “076” del ensayo clínico en los Estados Unidos donde se ha demostrado su eficacia) emplea una dosis alta de AZT, se empieza a suministrar a mitad del embarazo, y se administra a la mujer por vía intravenosa durante el parto. Los estudios colaborativos internacionales se llevaron a cabo en países en desarrollo que no pueden pagar el costoso régimen “076” de AZT comúnmente usado en los Estados Unidos y los países europeos. Estos ensayos clínicos estaban probando una dosis reducida de AZT, que era mucho más barata y por consiguiente se presumía sería asequible a los países más pobres que lo pondrían al alcance de las

⁸ Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337: 853-56. Angeli M. The ethics of clinical research in the third world. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337: 847-49. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1003-1005. Kim RJ. Letter to editor. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 838. IJsselmuiden CJ. Letter to editor. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 838. Piot P. Letter to editor. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 839.

⁹ Además de las fuentes citadas, algunas de las posiciones y discusiones descritas en esta sección se tomaron de las discusiones, reuniones y conferencias en las cuales la autora participó durante el debate.

¹⁰ *Public Citizen News Release*, Media Advisory. April 22, 1997.

mujeres embarazadas. Los estudios en el país en vía de desarrollo también empezaron el tratamiento con AZT en una etapa más avanzada del embarazo, ya que las mujeres en esos lugares habitualmente no reciben atención prenatal temprana, y la AZT fue administrada por vía oral en lugar de intravenosa, de acuerdo con la disponibilidad de los establecimientos médicos. Estas divergencias con el régimen de eficacia comprobada del tratamiento “076” se hicieron para adaptar el AZT para mujeres embarazadas a las realidades médicas de los países desarrollados donde sería aplicado el tratamiento.

Por razones éticas, los ensayos controlados con placebo para probar este régimen de tratamiento experimental no podían realizarse en los Estados Unidos. Una vez establecida su eficacia, el régimen “076” de AZT se convirtió en el tratamiento normal para mujeres embarazadas con VIH positivo en los Estados Unidos y otros países desarrollados. Sin duda no sería ético privar a las mujeres que participan en un estudio de investigación de un tratamiento eficaz que ellas podrían obtener como parte de su atención médica habitual. Es evidente que estos estudios infringieron la tan sencilla regla: “Si es no ético realizar un estudio de investigación en un país desarrollado, no es ético hacer esa misma investigación en un país en vías de desarrollo”. Pero, no queda igualmente claro que estos estudios no fueran éticos, a pesar de la violación de esa regla.

El grupo Ciudadano Público afirmó que “al menos 1 002 bebés recién nacidos morirán como resultado de la infección por VIH que contraerán de sus madres en los experimentos no éticos financiados por el NIH o los CDC. Se prevé que 502 recién nacidos adicionales morirán en otros seis experimentos financiados por gobiernos extranjeros que incluyen a Bélgica, Dinamarca, Francia, el programa ONUSIDA y Sudáfrica”. El grupo alegó que estas defunciones son innecesarias porque a las mujeres participantes en las pruebas de transmisión vertical debería administrárseles el régimen de tratamiento de eficacia comprobada para reducir la incidencia de infección por VIH adquirida por transmisión vertical.

La respuesta de los organismos patrocinadores tenía cuatro partes: 1) el “estándar de atención” para mujeres VIH positivas en estos países en desarrollo es la ausencia de tratamiento, de manera que su situación no se está empeorando por participar en el estudio; 2) un ensayo controlado con placebo puede llevarse a cabo con muchos menos sujetos humanos y puede completarse en menos tiempo de lo que podría ser un estudio controlado por AZT, de esta manera se dispondrá de la información útil, pertinente a esta población mucho más pronto; 3) el régimen de tratamiento con AZT que es ahora normal en los países desarrollados no es asequible hoy ni lo será nunca para esta población debido a los costos prohibitivos, de manera que su uso en un estudio de investigación no se justifica; 4) si el régimen experimental más barato y mucho más apropiado resulta eficaz, será proporcionado por los gobiernos a todas las mujeres embarazadas en estos países. Este argumento concluía con que se salvarían más niños realizando el ensayo más corto, controlado con placebos, que con el estudio más largo, controlado por AZT¹¹ por lo que era ético realizar el estudio controlado con placebo en dichos países.

¹¹ Brown D. Medical group condemns US AIDS drug tests in Africa for using placebo. *Washington Post*, April 23, 1997.

El Grupo de Investigación en Salud del Ciudadano Público trató de refutar la discusión, argumentando que la investigación infringe al menos cuatro de los diez principios del Código de Nuremberg y la Pauta 15 de la Guía Ética Internacional para la Investigación Biomédica con Sujetos Humanos¹². La Pauta 15 declara que las normas éticas del país del organismo patrocinador deben prevalecer cuando la investigación se realiza en otro país, y que las normas éticas no deben ser menos exigentes que las del país del organismo patrocinador¹³. El grupo Ciudadano Público sostuvo que debido a que estos ensayos no podían realizarse hoy en los países desarrollados, los investigadores habían decidido pasar por alto estas normas de conducta ética aceptadas en el mundo entero y se habían rebajado a normas muy por debajo de las aceptables en sus países de origen. A los países pobres en vías de desarrollo se les aplica una norma diferente e inferior a aquellas empleadas en los países más adinerados y ese doble criterio es éticamente inadmisibile.

Los adversarios en esta controversia empezaron por adoptar premisas iniciales muy diferentes. El Grupo Ciudadano Público empezó con la premisa de que el mismo estudio éticamente no podía llevarse a cabo en los países desarrollados y concluyó con que por consiguiente, sería no ético conducirlo en países en vías de desarrollo. Los organismos patrocinadores empezaron con la premisa de que la proporción de beneficios en relación con los riesgos es radicalmente diferente en los países en desarrollo de lo que son en los países de los organismos patrocinadores. En los países desarrollados, todas las mujeres tienen acceso potencial al régimen eficaz de tratamiento, pero no así en los países en vías de desarrollo. En los países en desarrollo, los sujetos humanos no estaban siendo colocados en una situación de mayor riesgo que si no estuvieran participando en el estudio, la carga de morbilidad era mucho mayor, y muchas más personas podrían beneficiarse potencialmente mucho antes con el ensayo más corto controlado por placebo. Por consiguiente, los dos casos no eran similares, sino diferentes, en los aspectos relevantes.

Los defensores de los ensayos controlados con placebo incluían a representantes de los países en vías de desarrollo en los cuales se realizaron los ensayos. Algunos alegaron que los estudios eran éticamente aceptables porque cumplían con los procedimientos requeridos para aprobar y realizar la investigación. Señalaron que los estudios de transmisión perinatal controlados con placebo habían sido aprobados por los comités de revisión ética de los países desarrollados que patrocinaban los ensayos y también de los países en vías de desarrollo donde iban a ser conducidos. Además, argumentaron, eran investigadores de los países en vías de desarrollo los que realizaban los estudios en sus propios países y las mujeres inscritas en los estudios habían dado su consentimiento voluntario e informado para participar. Por lo tanto, concluyeron, ya que los ensayos controlados con placebo cumplen con los procedimientos éticos adecuados, éstos son éticamente aceptables. Basado en la aprobación de los funcionarios de salud en su país, así como en la revisión y aprobación ética local, un investigador africano comentó que la crítica del Ciudadano Público a estos ensayos del SIDA “huele a imperialismo ético”¹⁴.

¹² *Public Citizen*. Letter to Secretary Donna Shalala, April 22, 1997; 3, 10.

¹³ CIOMS *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 1993: 43.

¹⁴ Cohen J. Ethics of AZT studies in poorer countries attacked. *Science* 1997; 276:1022.

Esta controversia tiene todas las características de un genuino dilema ético. La investigación en cuestión parece infringir una condición contemplada en la versión actual de la Declaración de Helsinki: “En cualquier estudio médico, a todo paciente -incluidos los de un grupo de control, si lo hubiera- se le debe asegurar el mejor método de diagnóstico y terapéutico de eficacia comprobada”¹⁵. En los estudios controlados con placebo, a ningún grupo se le proporciona el mejor método terapéutico de eficacia comprobada. Sin embargo, Robert J. Levine, un experto en ética de la investigación en sujetos humanos, cuestionó la interpretación de la frase, ‘mejor tratamiento de eficacia comprobada’: “¿Cuando Helsinki requiere el ‘mejor método terapéutico de eficacia comprobada’ se refiere a la ‘mejor terapia disponible en cualquier lugar del mundo’? ¿O quiere decir la norma que prevalece en el país donde se realiza el ensayo?”. La respuesta de Levine fue que “el mejor estándar de terapia comprobada necesariamente debe significar la norma que prevalece en el país en el cual se lleva a cabo el ensayo clínico”¹⁶.

Otros alegaron que adoptar dicha norma es explotar a las naciones y personas económicamente desfavorecidas. Un médico escribió: “La explotación por países industrializados de los recursos humanos y naturales del mundo en vías de desarrollo tiene una larga y trágica historia. Nunca le ha sido difícil a los países económicamente adinerados justificar sus actos citando, por ejemplo, una supuesta inferioridad genética o moral de los explotados. Substituirlos por inferioridad económica en estas viejas discusiones no hace la empresa menos ofensiva”¹⁷.

La rama placebo de estos estudios se suspendió en Tailandia y la Costa de Marfil en febrero de 1998, cuando los resultados demostraron la superioridad incuestionable de la prueba corta de AZT sobre el placebo. Pero la pronta terminación de los ensayos no concluyó el debate entre los científicos y los eticistas que defendían sus posiciones a ambos lados. Más aún, se continuaron ensayos similares en curso en otros países en vías de desarrollo y se siguieron haciendo planes para iniciar nuevos ensayos, probando otro tipo de intervenciones, que negaría el ya probado tratamiento más barato a las mujeres embarazadas de países en vías de desarrollo.

Al menos dos preguntas de gran alcance siguen sin resolverse en este episodio. La primera es una pregunta sobre la ética del procedimiento. Si individuos de un país en vías de desarrollo participan plenamente en la decisión de llevar a cabo la investigación allí, ¿basta ese proceso para justificar la iniciación de la investigación, a pesar de la crítica externa? El investigador de Uganda que sostuvo que la postura del grupo Ciudadano Público “olía a imperialismo ético” alegó que los investigadores de Uganda y los representantes del Ministerio de Salud estaban en la mesa cuando se tomó la decisión de iniciar los ensayos. Los portavoces de los países en vías de desarrollo han mantenido que la gente del país donde se realizará la investigación está en mejor posición para decidir lo que es mejor para ellos, y no algunos extranjeros que no estén involucrados en la investigación, ni familiarizados con las necesidades en salud de la región. Además, los comités de revisión ética locales examinaron y aprobaron la investigación. Se argumenta que dado que estos ensayos fueron

¹⁵ *Declaration of Helsinki of the World Medical Association*, Article II. 3.

¹⁶ Levine RJ. The ‘best proven therapeutic method’ standard in clinical trials in technologically developing countries. *IRB: A Review of Human Subjects Research*. 1998; 20: 6.

¹⁷ Kim RJ. Letter to editor. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 838.

precedidos por los procedimientos adecuados, incluyendo comités y funcionarios locales y nacionales, deben ser, por consiguiente, éticamente aceptables.

Una respuesta a esta justificación del procedimiento atacó su punto débil: “Ya que el estudio de Tuskegee fue realizado por estadounidenses sobre estadounidenses, obviamente este argumento no procede. A la larga, una investigación carente de ética no beneficiará a los países en vías de desarrollo, ya que mina los derechos humanos que son el cimiento mismo sobre el cual es necesario edificar el desarrollo sostenible”¹⁸. Otro criterio, quizás demasiado cínico, sostiene que los ministerios de salud y los investigadores del país en desarrollo tienen mucho por ganar del influjo de dinero cuando países u organismos adinerados patrocinan ensayos en estas regiones de escasos recursos, de manera que no se puede confiar en ellos para velar por los intereses de los potenciales sujetos humanos de la investigación.

La segunda pregunta sin respuesta que surge de la controversia sobre los estudios perinatales controlados con placebo es si las normas internacionales existentes son adecuadas para aplicarlas en la realización presente y futura de investigación colaborativa internacional. Hay puntos específicos en la versión vigente de la Declaración de Helsinki y de las Normas Internacionales del CIOMS que están abiertos a diferentes interpretaciones y las pautas bien pueden ser inconsistentes en su interior. Estos dos documentos son importantes, ya que son usados como guías y a menudo como fuentes definitivas de autoridad moral por la Organización Mundial de la Salud, por los investigadores tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y por los comités nacionales y locales que examinan los aspectos éticos de la investigación. Las pautas y principios de estos documentos se citaron tanto en el apoyo y en las críticas de los ensayos de AZT controlados con placebo.

Algunas personas concluyen que las actuales circunstancias requieren la revisión de las pautas internacionales vigentes para adecuarlas a las realidades económicas de los países en desarrollo y hacerlas susceptibles a la carga de morbilidad en los países de escasos recursos. Otros expresan el temor de que la reciente controversia se use como una excusa para debilitar las pautas vigentes, dándole carta blanca a los investigadores y sirva a los intereses de los investigadores y de la industria de medicamentos. El examen de un borrador vigente de la Declaración revisada de Helsinki sugiere que los peores temores pudieran estar en vías de cumplirse.

Ensayos de la vacuna contra la infección por el VIH/SIDA

Una controversia análoga a la de los ensayos de AZT controlados con placebo ha surgido ya con respecto a las pruebas internacionales de la vacuna contra el VIH. Un estudio Fase III empezó en los Estados Unidos a finales de 1998 y está programado para empezar en Tailandia a principios de 1999. Ensayos clínicos Fase I/II de una vacuna contra el SIDA están planeados para Brasil y Uganda. Se ha empezado un proceso para iniciar ensayos Fase I/II de la vacuna en Trinidad y Tobago, pero personas de ese país, incluidos los miembros de un comité nombrado por el gobierno para encargarse de proporcionar vigilancia ética, han expresado su fuerte oposición. Dos preguntas claves,

¹⁸ IJsselmuiden CJ. Letter to editor. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 838.

evocadoras de los estudios de transmisión perinatal controlados con placebo, tienen defensores en lados opuestos.

La primera pregunta es qué tipo y nivel de atención y tratamiento debe darse a aquellos participantes en el ensayo que contraigan la infección (a pesar de la orientación a alto nivel sobre la reducción de riesgos) durante el curso del ensayo de la vacuna. Algunas personas afirman que el tratamiento a proporcionarse debe ser aquel que se ofrece habitualmente a los individuos infectados por VIH en el país patrocinador. Otros alegan que es éticamente necesario proporcionar tratamientos sólo al nivel del habitualmente disponible en el país anfitrión.

Esta controversia se ha fijado en la desafortunada frase de “estándar de atención” -desafortunada porque esa terminología puede ser engañosa, si no perjudicial como base para decidir lo que es éticamente necesario o deseable-. ‘Estándar de atención’ es un término legal que denota el nivel de conducta que un médico o proveedor de servicios de salud debe cumplir para no ser culpable de negligencia al tratar a un paciente. Por lo general significa: “lo que un médico (o especialista) razonablemente prudente haría en las mismas o similares circunstancias”¹⁹. Definido de esta forma, el concepto ‘estándar de atención’ no es fácil de aplicar al tipo o nivel de tratamiento que debe proporcionarse a los participantes en la investigación durante un ensayo. La ambigüedad del término ‘estándar’ es evidente. Puede significar “aquello que es normal y corriente”, como en “procedimiento normal de operación”. O puede significar “aquello que debe cumplirse”, como en “el estándar de admisión para una universidad o escuela de medicina”. Si un país o región habitualmente no proporciona ninguna atención, no existe una atención estándar ni un estándar de atención. Eso es carencia de atención.

El mejor tratamiento para la infección por VIH emplea drogas antirretrovirales y se conoce comúnmente como “terapia triple”. Se ha mostrado que es eficaz para bajar la carga vírica de los individuos infectados por VIH y, si se sigue estrictamente, retarda o previene la progresión a un estado de enfermedad activa. En los Estados Unidos la terapia triple se ofrece temprano a las personas tan pronto se descubre que son VIH positivas. En el Reino Unido, se proporciona a las personas VIH positivas, pero un poco más tarde. El tratamiento es complejo, engorroso de seguir, y muy costoso. Generalmente, no es accesible para la gran mayoría de personas infectadas por VIH en los países en desarrollo.

Ya que habitualmente, en los Estados Unidos, la terapia triple es accesible fuera de los estudios de investigación, éticamente, no podía ser negada a los participantes en el ensayo de la vacuna que contrajeran la infección. Eso los pondría en peor situación de la que estarían si no fueran participantes del ensayo. El gobierno brasileño también se ha comprometido a poner la terapia triple a disposición de sus habitantes VIH positivos. Sin embargo, en países como Tailandia y Uganda, la terapia antirretroviral es accesible sólo a una minoría muy pequeña de personas que pueden pagar el precio y no es proporcionada a la gran mayoría de los que contraen la infección. He ahí la analogía con los ensayos perinatales: la atención brindada durante la investigación, que éticamente se requeriría en los Estados Unidos, podría ser omitida en un país en desarrollo. Los críticos una vez más

¹⁹ Annas GJ. *Standard of care*. New York: Oxford University Press; 1993: 4-20.

hacen cargos de que esto es un doble criterio que constituye la explotación de la población de los países en vías de desarrollo.

La segunda pregunta controversial que ha salido a la luz en preparación de los ensayos de la vacuna contra el VIH es: ¿Qué debe proporcionarse, por quién y a quién, luego de la finalización exitosa de un ensayo? ¿Deben tener derecho a la vacuna los participantes del ensayo que recibieron placebos, si ésta demuestra ser eficaz? ¿Deben los individuos o grupos considerados de estar en alto riesgo de infección en el país donde se probó la vacuna recibir el producto? ¿Deben todos aquellos en el país, con necesidad percibida, recibir la vacuna? ¿Debe darse la vacuna a otros países en vías de desarrollo que tengan gran incidencia y prevalencia de la infección por VIH? Las pautas internacionales del CIOMS incluyen las siguientes declaraciones:

La investigación patrocinada externamente, diseñada para desarrollar un producto terapéutico de diagnóstico o preventivo, debe ser sensible a las necesidades en salud del país anfitrión. Debe conducirse sólo en los países anfitriones en los cuales la enfermedad u otra condición para la cual se indica el producto sea un problema importante. Como regla general, antes de la investigación, el organismo patrocinador debe estar de acuerdo en que cualquier producto desarrollado mediante tal investigación se hará razonablemente accesible a los habitantes de la comunidad o país anfitrión a la finalización exitosa de la prueba.

En preparación a la iniciación de los ensayos de eficacia de la vacuna, el ONUSIDA procuró identificar los temas éticos claves con probabilidad de surgir durante el diseño, la ejecución y después de los ensayos. Con ese fin, el ONUSIDA organizó una serie de consultas regionales para recoger criterios de los grupos pertinentes en los países y regiones donde tendrán lugar los ensayos de la vacuna. Con este proceso se intenta seguir el modelo de “consulta a las comunidades” que se ha promocionado como un ingrediente ético en el gran ámbito de la investigación de la infección por el VIH/SIDA.

En abril de 1998 se realizaron talleres en Brasil, Tailandia y Uganda, y se continuaron en mayo, con una consulta en Washington D.C., con participación de los Institutos Nacionales de Salud, los Centros para el Control de Enfermedades, expertos en vacunas, éticos, personas que participaron en los tres talleres regionales y otros. La reunión final de este proceso tuvo lugar en Ginebra.

¿Cuáles fueron las conclusiones principales que surgieron de los talleres regionales? Los participantes estuvieron firmemente de acuerdo en que las comunidades en los países anfitriones deben participar en el desarrollo y realización de los ensayos de la vacuna en una alianza plenamente colaborativa. Este es un marcado distanciamiento de la forma como se han trabajado las cosas en el pasado. Dos de los tres grupos regionales estuvieron de acuerdo en que la comunidad debe tomar parte en el proceso lo antes posible. Aunque quedaron algunas inquietudes sobre la potencial explotación de las comunidades o países vulnerables, la posición expresada abrumadoramente en estas reuniones fue un rechazo al proteccionismo de las políticas pasadas. Los participantes en las cuatro reuniones apoyaron la noción que es el momento de abandonar el criterio proteccionista que define a todos los países en vías de desarrollo como “poblaciones vulnerables”.

Los tres talleres regionales coincidieron en que debe proporcionarse orientación preventiva sobre comportamientos de alto riesgo a los participantes en el ensayo, aunque tal orientación no sea accesible de otra forma en las comunidades donde se realizan los ensayos. Pero los grupos llegaron a conclusiones muy diferentes en la pregunta clave sobre qué nivel de tratamiento debe proporcionarse a los participantes que contraigan la infección en el curso del ensayo. El grupo que se reunió en el Brasil llegó al fuerte consenso siguiente: “Asesoría preventiva sobre comportamientos de riesgo, tratamiento general y atención del VIH, profilaxis posterior a la exposición y terapia antirretroviral (si temprano o tarde) fueron todos considerados estar sujetos a la misma exigencia ética; o sea, todos deben ser proporcionados a los participantes en el ensayo de acuerdo a la mejor evidencia científica de eficacia disponible al momento del ensayo”. En particular, el grupo argumentó, “no sería ético negar tratamiento antirretroviral a los participantes sólo para hacer un ensayo de vacuna más válido o estadísticamente firme”. Es más, el grupo de Brasil estuvo de acuerdo en que “debe proporcionarse tratamiento a los que contraen la infección al nivel de aquel ofrecido en el país patrocinador. Éste debe continuar por lo menos durante la duración del ensayo, y debe negociarse la provisión adicional”. Esta propuesta incluía específicamente tratamiento antirretroviral oportuno en casos donde hubiera demostrado ser eficaz.

En contraposición al grupo brasileño, el taller en Tailandia alcanzó el siguiente consenso: “Para los que contraen la infección por VIH durante el curso del ensayo... se les debe proporcionar tratamiento a un nivel compatible con el disponible en el país anfitrión. No hay ninguna exigencia de proporcionar un nivel de atención compatible con aquel en el país patrocinador, o con el de más alta disponibilidad en el mundo”.

El consenso de los participantes en el taller de Uganda fue similar al del taller tailandés: “El tipo y el nivel apropiado del tratamiento deben ser decididos por el país anfitrión. No es necesario que el tipo y nivel del tratamiento coincida con... el que se dispone para la población del país patrocinador, ni el más alto disponible en el mundo. Sin embargo, debe ponerse razonablemente al alcance de los participantes por el resto de su vida”. El grupo de Uganda estuvo de acuerdo en que no es ético realizar un ensayo en una determinada población exclusivamente para evitar aquellas poblaciones donde habitualmente se proporciona tratamiento antirretroviral oportuno. Pero el grupo africano también dijo que quizá haya situaciones en las cuales existe justificación científica adicional para realizar el ensayo en una población que no recibe tratamiento antirretroviral oportuno.

Los participantes en estos talleres no pudieron arribar a un recuento preciso de lo que significa que un producto sea “razonablemente accesible”. Los participantes en la reunión celebrada en Washington D.C., discreparon en forma tajante tanto sobre el significado de la frase como también a disposición de quién debe ponerse razonablemente accesible un producto. Algunos argumentaron que la obligación se debe sólo a los participantes en el ensayo de la vacuna que estuvieron en la rama de control del estudio, pero otros reclamaron que eso era inadecuado. Algunos propusieron que la vacuna se proporcionara en el país en el cual tiene lugar el ensayo, ya que aquella es la unidad moral pertinente. Según este criterio, las otras opciones son éticamente indefendibles o imprácticas: por ejemplo, todo el África Oriental es un área demasiado grande, en tanto que sólo los participantes en el ensayo o la comunidad en la cual tiene lugar el ensayo son demasiado pocos.

A pesar de la falta de acuerdo sobre el significado y alcance de ‘disponibilidad razonable’, los participantes en los talleres realizados por el ONUSIDA estuvieron de acuerdo con la necesidad de crear y requerir un mecanismo para determinar una solución éticamente apropiada. Deben forjarse convenios con anterioridad al inicio de un ensayo referentes a lo que se pondrá razonablemente al alcance, por quién y a quién. Los participantes de los talleres, tanto de los países desarrollados como en desarrollo, concordaron todos en que se requiere total colaboración entre los países patrocinadores y los anfitriones en la planificación y realización de los ensayos de vacuna. Ésta debe ser una asociación real, no un enfoque jerárquico o proteccionista. En la reunión final en Ginebra, la mayoría de los concurrentes apoyó el criterio de que el nivel de atención y tratamiento deben ser decididos en conjunto por los países anfitriones y los patrocinadores, pero no debe caer por debajo del nivel “alcanzable más alto”. Los participantes de Brasil, apoyados por varios otros concurrentes, discreparon y reclamaron el “mejor método terapéutico de eficacia comprobada” en conformidad con la Declaración de Helsinki.

¿Un estándar mundial único? ¿O uno para el rico y otro para el pobre?

Una investigadora biomédica de una importante institución científica en Chile participó en una reunión convocada por el Nuffield Council para la Bioética en febrero de 1999 en Londres. Ella describió su experiencia en Chile en la investigación y el desarrollo del Norplant, el implante anticonceptivo de acción prolongada. El instituto de investigación para el cual trabaja en Santiago desarrolló el método, y las mujeres chilenas participaron como sujetos experimentales, colocándose en una situación de riesgo desconocida con este nuevo anticonceptivo hormonal. Las mujeres que se ofrecieron como voluntarias creían que el producto estaría disponible al menos para sus hijas, si no para ellas mismas, pero éste nunca fue accesible para la mayoría de las mujeres chilenas. La investigadora alegó que la cláusula en las normas del CIOMS que trata de asegurar que los productos sean puestos “razonablemente al alcance” es demasiado débil, ya que no promete lo suficiente. También señaló un problema relacionado a la justicia distributiva: aun cuando un ensayo clínico fuera realizado por o iniciado dentro de un país en vías de desarrollo, son las mujeres pobres las que son sujetos experimentales y son las mujeres de mayores medios las que pueden pagar el producto, y por tanto las que se benefician.

Otra persona en la conferencia de Nuffield llegó a una conclusión opuesta sobre la cláusula “razonablemente disponible” en las normas del CIOMS. Este participante, un investigador del Reino Unido, arguyó que un requisito para poner un producto razonablemente al alcance de los habitantes de un país pobre es demasiado fuerte. Si tal requisito fuera en realidad cumplido, sencillamente no podría hacerse la investigación en aquellos países. El país industrializado que patrocina la investigación nunca querría contraer tal obligación. Ese criterio fue apoyado por otro participante, un abogado que trabajó anteriormente en la industria farmacéutica. Él hizo la observación de que “razonablemente disponible” es una palabra ambigua de los abogados. Si hacer accesible un producto en forma “gratuita” se hiciera una condición para realizar la investigación, las empresas farmacéuticas nunca iniciarían ensayos.

En la misma reunión, un médico de la India hizo la observación de que la investigación podía estar orientada a una enfermedad prevalente en un país en desarrollo, pero sin planes o intenciones de proporcionar el producto exitoso a los habitantes de ese país. Dio el

ejemplo de la vacuna contra la tifoidea, que se desarrolló en Nepal pero que era demasiado costosa para los residentes locales. Arguyó que la vacuna realmente estaba destinada a los europeos que viajaban a esa región, no para los nativos. La vacuna se desarrolló para Nepal pero no, estrictamente hablando, para sus habitantes. Por consiguiente, “respondió a las necesidades en salud del país anfitrión” como lo requerían las normas del CIOMS, pero aún no estaba disponible para sus habitantes. Con el pasar del tiempo, sin embargo, la empresa sí hizo la vacuna accesible a un precio reducido en el país en desarrollo. La fijación de precios diferentes a los medicamentos y a los productos biológicos es una posible solución, pero una que por lo general no les gusta a las farmacéuticas.

Al momento de esta redacción, la Declaración de Helsinki está siendo objeto de una revisión sustancial*. Un borrador del documento revisado, disponible en marzo de 1999, contiene un vuelco radical de dos temas en la versión de 1996. El primero es un cambio en el requisito de la sección II 3, que dice: “En cualquier estudio médico, a cada paciente -incluido los de un grupo de control, si lo hubiera- debe asegurarse el mejor método de diagnóstico y terapéutico de eficacia comprobada”. El nuevo borrador debilita drásticamente ese requisito y se lee del siguiente modo: “En cualquier protocolo de investigación biomédica, a cada paciente-sujeto -incluidos los del grupo control si lo hubiera-, debe asegurarse que a él o ella no le será negado el acceso al mejor método comprobado de diagnóstico, profiláctico o terapéutico al que de otro modo tendría acceso” (sección 18).

Un colega comentó que la nueva provisión “no es interpretable”. Una condena más amplia fue hecha por Peter Lurie y Sidney Wolfe del Grupo de Investigación en Salud del Ciudadano Público, en una carta al Dr. Delon Human de la Asociación Médica Mundial. Lurie y Wolfe arguyeron que este cambio condenaría a “la mayoría de los residentes de los países en desarrollo al potencial de recibir atención médica de segunda clase cuando participan en experimentos”. Más aún, hicieron la observación de que los científicos y los éticos deben evitar desarrollar estándares éticos que reflejen inquietudes económicas.

El segundo cambio radical altera la permisibilidad del uso de placebos. La versión actual de la Declaración permite “el uso del placebo inerte donde no exista método de diagnóstico o terapéutico comprobado” (sección II 3). La revisión propuesta repite esencialmente la misma provisión, pero agrega que en ensayos clínicos controlados, “cuando no resulte ni la muerte ni la discapacidad, los controles por placebo u otros de ningún tratamiento pueden justificarse sobre la base de su eficiencia” (sección 19). Esto permitiría, en efecto, omitir de la rama de control de un estudio un tratamiento beneficioso de eficacia comprobada basándose sólo en la eficiencia, siempre y cuando el resultado de rehusar el tratamiento beneficioso conocido no sea ni la muerte ni la discapacidad. La eficiencia al completar un ensayo bien puede ser un valor importante, pero no a expensas del bienestar de los participantes y especialmente en un documento que no tiene ninguna provisión para asegurar el acceso a los productos exitosos de los ensayos clínicos, una vez terminada la investigación. La cláusula de “eficiencia” puede permitirle a la empresa farmacéutica llevar al mercado sus productos más rápidamente, sin garantía de que tales productos sean puestos a disposición de los habitantes de países de escasos recursos a un costo que la mayoría de las personas puedan pagar.

* Nota de los editores: La revisión a la que hace referencia la autora, se aprobó en la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en Octubre 2000. La versión completa en español de la misma se publica en este libro.

Conclusión

La investigación colaborativa internacional insiste en la perspectiva de mejorar la situación de salud de las personas en los países en desarrollo y reducir la carga de morbilidad en las regiones de escasos recursos. Esas metas loables deben ir acompañadas de medidas éticamente sólidas. Esto es, por último, un asunto de justicia mundial, aplicada a la empresa de la investigación en seres humanos. Una concepción bien establecida de la justicia distributiva requiere una distribución equitativa de los beneficios y las cargas de la investigación. La conducta y consecuencias de la investigación que cruza los límites nacionales no pueden permitirse descender al nivel del tipo de atención de la salud que pueda existir dentro de cualquier país.

La inquietud principal en lo referente a la investigación internacional es que las personas desfavorecidas de los países en desarrollo seguirán sufriendo una carga desigual de correr los riesgos de la investigación sin la oportunidad de disfrutar de cualquier beneficio que pudiera resultar de ésta. Esta inquietud se reflejó en el Informe Belmont de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y Conductual: “La investigación no debe incluir preferencialmente a personas de grupos poco probables de encontrarse entre los beneficiarios de las aplicaciones posteriores de la investigación”²⁰. En una era de mercado global, los patrocinadores, que son los que reciben las mayores ganancias monetarias de la investigación internacional, tienen una obligación con los participantes en la investigación, que se han puesto en situaciones de riesgo sin la promesa de algún beneficio durante la investigación o después de su finalización exitosa.

Para satisfacer los requisitos de la justicia distributiva en la investigación colaborativa internacional, al menos deben cumplirse las siguientes condiciones: 1) el diseño y la determinación de la proporción aceptable de beneficios en función de los riesgos deben evaluarse con las mismas normas que cuando tal investigación se lleva a cabo en el país patrocinador; y 2) los beneficiarios de los resultados de la investigación deben distribuirse entre las personas de los países en desarrollo donde se conduce la investigación tanto como en el país desarrollado que patrocina la investigación²¹. Estas condiciones dejan en claro que no son sólo los beneficios y las cargas las que se acumulan a los participantes en la investigación, sino también los resultados potencialmente beneficiosos de la investigación, los que se cuentan al determinar la equidad.

Varios pasos procesales pueden ayudar en el intento de garantizar justicia en la investigación internacional. El primero es la genuina colaboración entre investigadores de los países desarrollados u organismos internacionales, como la OPS, la Organización Mundial de la Salud o el ONUSIDA. Una genuina colaboración requiere de capacitación en investigación, el aumento de la capacidad, tanto para la evaluación ética como la científica, así como esfuerzos conjuntos de los investigadores tanto del país anfitrión como del

²⁰ The 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, DC, 1979: 4.

²¹ Mastroianni AC, Faden R, Federman D, eds. *Women and health research*. Washington, DC: National Academy Press, 1994: 78.

patrocinador. A los científicos norteamericanos o europeos no se les debe conceder acceso directo a las poblaciones de los países en desarrollo, como se hacía en el pasado.

Un segundo paso procesal es incorporar a la evaluación ética de la investigación propuesta una estipulación de compromiso de involucrar a la comunidad o región en el proceso de investigación. Esto incluye consulta o consenso comunitario antes y durante la realización de la investigación, y también una determinación que la comunidad o región tiene probabilidad de beneficiarse de alguna manera de los resultados de la investigación. El requisito de consulta a las comunidades se encuentra entre los criterios adoptados para la evaluación por el Comité de Revisión Ética responsable de revisar los protocolos de investigación patrocinados por el ONUSIDA.

Un proceso ligeramente diferente, encaminado a asegurar la justicia en género, ha sido desarrollado por el Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana (HRP) del PNUD/FNUAP/OMS/Banco Mundial. El Programa ha lanzado varias iniciativas para acomodar las perspectivas de las mujeres en la investigación que patrocina. Éstas incluyen crear un Panel Asesor sobre Género para estudiar las inquietudes relacionadas con la realización de investigaciones en anticonceptivos, aborto, esterilización, enfermedades de transmisión sexual y sexualidad humana; realizando conferencias y otros, estableciendo programas regionales para aumentar la colaboración entre investigadores y los que abogan por la salud de la mujer; y ampliando el análisis acostumbrado sobre beneficios en función de riesgos para que se tomen en cuenta las perspectivas de género al evaluar la seguridad y aceptabilidad de los métodos anticonceptivos.

La justicia también requiere que se fijen prioridades apropiadas a la investigación. Las prioridades de los productores de fármacos probablemente no sean las mismas que las de los líderes de las comunidades y de los ciudadanos de los países en desarrollo. Las prioridades de los científicos médicos que esperan ganar el Premio Nobel no son las mismas que las de la gran mayoría de personas en el Tercer Mundo que sufren de malnutrición y enfermedades infecciosas y parasitarias.

El logro de la justicia en cualquier esfera requiere tanto de la aplicación de los principios sustantivos de justicia como del establecimiento de mecanismos procesales como los descritos brevemente aquí. Sin embargo, como se ha demostrado en este documento, los principios de justicia pueden estar abiertos a interpretaciones diferentes y conflictivas, y puede haber desacuerdos sobre su aplicación correcta. No hay un principio de justicia único, pero la equidad sigue siendo el valor fundamental que debemos continuar esforzándonos por obtener en la investigación internacional. La justicia global exige que no adoptemos una norma ética para los países ricos y otra para los países de escasos recursos. Debe prevalecer un estándar ético único.

INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS: IMPLICANCIAS LÓGICAS, HISTÓRICAS Y ÉTICAS

Diego Gracia Guillén

Introducción

En los últimos años ha surgido una polémica que ilustra muy bien el estado actual de la ética del ensayo clínico. Todo comenzó cuando en el número de 30 de mayo de 1991 del “New England Journal of Medicine”, Hellman y Hellman publicaron un artículo sobre la ética del ensayo clínico(1), contraponiendo el acto clínico, que por definición ha de estar basado en el principio del mayor interés del paciente, y el acto investigador, cuyo objetivo principal es la promoción del saber. Para los citados autores esta es una dicotomía insalvable, que hace éticamente imposible compaginar el acto clínico con la investigación científica. Por tanto, el ensayo clínico sería por definición éticamente reprochable. El paciente tiene siempre derecho al mejor tratamiento, y en el ensayo clínico aleatorizado es muy difícil que no se le prive de este derecho, ya que aun suponiendo que al comienzo del ensayo no haya razones para pensar que el tratamiento de un grupo es mejor o peor que el del otro, a medida que el experimento avance irá haciéndose evidente cuál de los dos es mejor o peor, con lo cual se rompe inevitablemente la equidad, y con ello la obligación del médico de actuar siempre en el mayor beneficio del paciente.

En el mismo número de esa revista aparece un trabajo de Passamani(2) en que se mantiene la opinión contraria. Si los ensayos clínicos están correctamente diseñados, la elección de la muestra es equitativa y los sujetos participan informada y voluntariamente, entonces hay que afirmar que son, sin duda, el mejor método que tenemos para determinar cuándo un tratamiento es eficaz, y cuál es su grado de eficacia, ya que las intuiciones clínicas no controladas han tenido desastrosos efectos en el pasado. Ciertamente hay muchos ensayos clínicos poco o nada éticos, pero es porque no se cumplen las condiciones arriba reseñadas, razón por la cual no se puede descalificar al ensayo clínico en su totalidad como antiético.

Las cartas al Editor de la revista que han seguido demuestran, de una parte, la gran actualidad del tema, y de otra la división de opiniones existente. La postura de los Hellman suscitó adhesiones fervientes(3).

1. Cuestiones lógicas y terminológicas.

El primer problema es lógico y terminológico(4). No hay una terminología clara sobre estas cuestiones, y menos una definición precisa de los términos. Palabras como “investigación”, “asistencia” o “clínica”, tienen límites por lo general poco o mal definidos, de modo que muchas veces son espacios que se solapan, sin que uno sepa bien dónde está o de qué está hablando. Por eso voy a comenzar haciendo una propuesta terminológica, que por supuesto después podemos debatir y criticar. El hecho de que esos conceptos no estén claros ni en los mismos investigadores, hace especialmente necesaria y urgente esta labor.

Se llama clínica toda acción realizada sobre el cuerpo de seres humanos, bien enfermos, bien sanos pero con la vista puesta en el mejor conocimiento y manejo de sus enfermedades.

La actividad clínica puede ser de al menos dos tipos, la práctica clínica y la investigación clínica. Se entiende por práctica clínica todo acto realizado en el cuerpo de un paciente con el objetivo de diagnosticar y tratar sus enfermedades. Por el contrario, se denomina investigación clínica aquella actividad encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto.

Entre práctica clínica e investigación clínica ha habido dos modos de relación fundamentales. El primero o clásico diferenciaba ambas dimensiones de la clínica por un factor eminentemente subjetivo, la “intención”. Práctica clínica era toda acción realizada en el cuerpo de un enfermo con intención benéfica, en tanto que investigación clínica era toda actividad realizada en una persona enferma con intención cognoscitiva. De ahí que esta primera respuesta pueda calificarse como de “medicina basada en la intención”. La tesis que defendieron todos los médicos a lo largo de muchos siglos es que esta intención sólo puede considerarse moral o correcta cuando se ajusta al llamado “principio del doble efecto” o “principio del voluntario indirecto”; es decir, cuando se actuaba en el cuerpo del paciente con la intención directa de ayudarlo diagnóstica o terapéuticamente, y se buscaba el aumento del conocimiento sólo por vía indirecta o colateral.

Ya en nuestro siglo, ha surgido una segunda respuesta a la cuestión de las relaciones entre práctica clínica e investigación clínica. Esta segunda respuesta diferencia ambas dimensiones de la clínica no por un factor subjetivo, como es la intención, sino por otro objetivo, la “validación”. De ahí que de una medicina basada en la intención se esté pasando a otra, que con toda razón puede denominarse “medicina basada en la validación”, o como hoy se prefiere decir, a pesar de la imprecisión del término, “medicina basada en la evidencia”. Según este segundo criterio, nada puede considerarse diagnóstico o terapéutico si en el proceso de investigación no ha probado su condición de tal, y que por tanto nada puede pertenecer a la práctica clínica que antes no haya pasado por la investigación clínica.

La investigación clínica tiene por objeto validar las prácticas clínicas, tanto diagnósticas como terapéuticas. Lo cual quiere decir que hay dos tipos de prácticas: unas que debemos denominar prácticas validadas o clínicas, y otras que no tienen la condición

de tales y por tanto son prácticas no validadas. Éstas, a su vez, pueden ser de dos tipos, las prácticas en proceso de validación o experimentales, y las prácticas no en proceso de validación o empíricas.

Todo gira, pues, en torno al concepto de validación. Nada puede ser considerado clínico, ni por tanto diagnóstico o terapéutico, si antes no está validado. Una cosa sólo puede ser considerada clínica cuando ha sido sometida a un proceso de validación en el que ha “demostrado su temple”, conforme a la afortunada expresión de Karl R. Popper. Sólo así puede definirse la clínica de modo objetivo, conforme a los criterios de la “medicina basada en pruebas o evidencia” (evidence based medicine), y no de un modo meramente subjetivo, como ha sucedido tradicionalmente, en la que yo he llamado “medicina basada en la intención”. La medicina clásica ha justificado sus actos por la intención subjetiva y no por las pruebas o evidencias objetivas. Esto se ha debido a unas razones históricas que ahora tenemos que analizar. En cualquier caso, es conveniente saber que ese criterio no es hoy asumible, y que por tanto no puede considerarse clínico a nada que no haya probado su condición de tal(5).

2. Las lecciones de la historia.

La investigación con seres humanos se ha hecho siempre. Sin embargo, el médico no ha tenido siempre conciencia clara de que estaba investigando con seres humanos. De hecho, hasta muy recientemente los médicos no han sabido distinguir entre “investigación clínica” y “actividad clínica”. La tesis tradicional, que se encuentra ya en Aristóteles y en los hipocráticos, es que el médico es un técnico; es decir, un profesional que no sólo sabe hacer ciertas cosas, sino que las sabe hacer con recta razón; es decir, conociendo su qué y su por qué. En consecuencia, el médico no investiga, trata. Si es un técnico, es porque ya sabe el qué y el porqué, razón por la cual no tiene que investigarlo. Esto permite entender por qué los médicos clásicos, hasta hace muy pocos años, han creído que todas sus acciones eran diagnóstico-terapéuticas, y no de investigación. De hecho investigaban, pero encubriendo eso con la acción diagnóstico-terapéutica. Esto todavía se advierte en ciertas áreas distintas de la farmacológica. Así, por ejemplo, los cirujanos investigan nuevas técnicas terapéuticas a la vez que tratan a los pacientes, sin distinguir una acción de otra. Esto es algo que no se puede consentir, por más que tenga tras de sí el respaldo de toda la historia.

Esto explica también por qué el concepto de “investigación” no ha surgido en biomedicina de la clínica, sino del campo preclínico. La idea clásica es que sólo se investigaba con seres humanos cuando se les sometía a un proceso del que no podían sacar ningún beneficio, y que por el contrario les podía producir perjuicio. El experimento clásico es el de un sujeto sano, que se somete a una investigación que no le puede reportar beneficio. Eso es lo que pasó en las investigaciones de Herófilo y Erasítrato de que nos habla Celso, y de eso es de lo que habla Claude Bernard, y de lo que habla William Osler. En todos los casos se trata de sujetos sanos a los que se les somete a una prueba que les puede producir perjuicio y ningún beneficio. Y por eso también consideran que plantea problemas éticos. La investigación clínica realizada en sujetos enfermos y con posibilidad de algún beneficio para ellos, no llegó nunca a plantear problemas éticos, precisamente porque nunca fue manejada como investigación sino como terapéutica.

Hay que concluir, pues, que el concepto de investigación biomédica, no sólo con animales sino también con seres humanos, se ha puesto a punto en el campo de las ciencias básicas o preclínicas, y que sólo muy recientemente ha pasado al ámbito de la ciencia clínica. En el orden de la clínica no ha habido tradicionalmente investigación, al menos si ésta la entendemos en su sentido actual. Y cuando la ha habido, se ha hecho con sujetos sanos, no con sujetos enfermos. Las investigaciones de los campos de concentración de la época nazi se hacían sólo con sujetos sanos, y de hecho el Código de Nuremberg se refiere sólo a ese tipo de investigaciones. Sólo en la Declaración de Helsinki se empieza a distinguir entre investigación con seres humanos sanos y enfermos, pero al precio de una gran confusión terminológica, hasta el punto de que a la primera se la llama investigación no-clínica, reservando el concepto de investigación clínica sólo para la segunda.

Cabe concluir pues, que clínica se ha hecho siempre, porque siempre se ha intentado ayudar a quien padece sufrimiento o enfermedad, pero que investigación clínica no se ha hecho siempre, al menos si la investigación se entiende en los términos que acabamos de definir. Más bien cabe decir que la investigación así entendida es un resultado tardío, muy tardío, que en el rigor de los términos no ha existido hasta nuestro siglo. La historia de la investigación clínica es por ello un proceso, en el que hay que distinguir, cuando menos, tres fases o períodos, uno primero que se extiende desde la más remota antigüedad, o al menos desde los orígenes de la medicina occidental hasta 1900, el comienzo de nuestra centuria; otro que se extiende desde esa fecha hasta 1945, final de la Segunda Guerra Mundial; y un tercero que va desde entonces hasta la actualidad. Los analizaremos sucesivamente.

· ***Primer Período (-1900): El Experimento antiguo: la investigación clínica fortuita o casual y la ética de la beneficencia***

La tesis clásica defendió siempre que todo acto médico realizado en seres humanos había de tener carácter *per se* clínico (diagnóstico o terapéutico), y por tanto benéfico, y sólo *per accidens* carácter investigativo. La investigación clínica sólo podía ser moralmente aceptable *per accidens*, en el interior de actos que *per se* no tenían por objeto el aumento de nuestro conocimiento sino el diagnóstico y tratamiento del paciente.

Esto significa, en primer lugar, que la investigación “pura” sólo podía hacerse:

- En animales.
- En cadáveres.
- En condenados a muerte, es decir, en seres humanos que de algún modo eran ya cadáveres, y que podían ser redimidos de su condición de tales colaborando a la investigación clínica.

Esto significa también, y en segundo lugar, que en la clínica no puede haber investigación “pura” o *per se*, sino sólo investigación *per accidens*, basada en el principio del doble efecto o del voluntario indirecto. De ahí que la investigación hubiera de basarse en unos procedimientos, que eran fundamentalmente tres:

- La “analogía” (este es el principio que Aristóteles estableció para aplicar al hombre los conocimientos adquiridos con otras especies biológicas; por ejemplo, en anatomía).
- El “azar” (es el caso de las heridas, en las que el médico, al intervenir intentando curar a los pacientes, ve lo que la naturaleza generalmente encubre, y de ese modo aprende, sin por ello ser maleficente con los seres humanos).
- La “enfermedad” (la enfermedad como situación experimental, de tal modo que el médico, al diagnosticarla y tratarla, aprende indirectamente).

Estas son las tesis que caracterizan el primer período de la historia de la investigación clínica. Se pueden aducir múltiples testimonios históricos para probarlas, que van desde los albores de la medicina occidental, en el *Corpus hippocraticum*, hasta las postrimerías del siglo XIX. En ellos se ve cómo el experimento clásico o antiguo fue siempre colateral o derivado de la actividad clínica, y cómo cualquier intento de hacer investigación “pura” fue duramente criticado como inhumano e inmoral. El desarrollo de las ciencias biológicas en general, y de las médicas en particular, fue tributario de este modo de entender la experimentación clínica.

Un ejemplo paradigmático de lo que vengo diciendo y ya de mediados del siglo XIX, lo constituye el gran biólogo francés Claude Bernard. En 1865 publica su conocida obra “Introduction à l’étude de la médecine expérimentale”, el libro que desde entonces ha sido canónico del experimento fisiológico(6). En él, Claude Bernard se plantea el tema del experimento que hemos llamado “ordinario”, “terapéutico” o *per accidens*, y concluye que “no sólo está permitido siempre que vaya en beneficio del enfermo, sino que es imprescindible; sin él no habría medicina”.

Tras esto, Bernard se pregunta por el experimento que antes hemos llamado “extraordinario”, “no terapéutico” o *per se*. La cuestión es si puede justificarse el proceder de Herófilo y Erasítrato. La respuesta de Claude Bernard es que el único principio ético que cuenta en la valoración de un experimento es el de beneficencia. No se dice una sola palabra sobre el consentimiento informado o sobre la selección equitativa de la muestra. Pero aún hay otra característica que demuestra bien cómo Claude Bernard es todavía un representante del acercamiento “clásico” o “antiguo” al tema de la experimentación: su absoluto rechazo de los métodos estadísticos.

La investigación clínica “moderna” surge cuando se modifica este punto de vista, y empiezan a diseñarse investigaciones de acuerdo con las normas propias de la estadística descriptiva y muestral. Esto se fue haciendo cada vez más evidente a partir de fines del siglo pasado, y alcanzó sus primeros frutos a comienzos de nuestro siglo. Es un salto cualitativo, que supone una época nueva en la historia de la investigación clínica. Frente a la investigación clínica “clásica”, surge la “moderna”.

Segundo período (1900-1947): El Experimento moderno: la investigación clínica diseñada y el principio de autonomía

En el cambio de siglo se produce una transformación de la mentalidad sobre la investigación clínica. La tesis que se va a acabar imponiendo es exactamente la contraria que habla venido imperando en siglos anteriores. Si entonces se decía que nada que no fuera clínico podía justificarse como experimental, ahora se afirma exactamente lo contrario, que sólo lo experimental puede justificarse como clínico; es decir, diagnóstico o terapéutico. El problema está en la propia definición de la clínica, y por tanto de lo que tiene carácter benéfico para el enfermo. En todo el período anterior la beneficencia se definió por la “intención” más que por evidencias o pruebas objetivas. El cambio que se produce a comienzos de siglo consiste en afirmar que el beneficio real tiene que estar basado en pruebas, y que estas pruebas no puede darlas más que la investigación experimental. Sólo mediante la experimentación clínica se puede pasar de una medicina basada en la “intención” a una medicina basada en la “evidencia”; es decir, en pruebas objetivas.

La tesis de esta segunda etapa es, pues, que nada puede ser denominado “clínico” si antes no ha sido “validado”, y por tanto la validación o investigación clínica en seres humanos tiene que ser posible *per se* y no sólo *per accidens*, ya que en caso contrario nunca podríamos decir que algo es realmente diagnóstico o terapéutico.

A esta situación se llegó por varias vías convergentes. Una muy importante fue la crisis de la idea de conocimiento empírico. Este es un hecho sobre el que no se ha insistido suficientemente. El mundo moderno fue poco a poco renunciando a la vieja pretensión de que un conocimiento podía ser a la vez empírico y universal, y necesariamente cierto. La tesis moderna va a ser que si es empírico no es universal y necesariamente cierto, y que si es universal y necesariamente cierto no es empírico. De ahí la distinción moderna entre juicios analíticos, que no son de experiencia pero si dan certeza universal y necesaria, y los juicios sintéticos, que son de experiencia, pero no dan certeza universal y necesaria. El empirismo en general, y Hume en particular, sacaron de aquí la conclusión de que los juicios empíricos o de experiencia sólo podían ser probables.

A comienzos de siglo va tomando cuerpo la idea de que las proposiciones científicas propias de las ciencias biológicas, dada su formulación universal, no pueden ser más que probables. Esto obligó a buscar para ellas una vía de verificación distinta de la clásica. Si hasta entonces su verdad podía basarse en un solo hecho bien comprobado, ahora empieza a surgir la sospecha de que su verificación tiene que hacerse siguiendo las leyes de los grandes números. Es preciso, pues, establecer un método científico distinto del propio del determinismo. El propuesto por Claude Bernard en su obra todavía era determinista. La revolución iba a producirse décadas después.

La primera razón que dio origen a esta segunda etapa es, como acabamos de ver, la nueva idea del conocimiento empírico. Pero no fue la única. Hubo también otras razones o motivos que propiciaron el cambio. Una muy importante fue la crisis del viejo principio de la “analogía”. La tesis clásica fue que los conocimientos adquiridos experimentalmente en animales podían aplicarse al ser humano mediante el principio de analogía, evitando de ese

modo el ensayar en seres humanos. El principio de analogía permitía aplicar directamente los resultados de la experimentación animal a la clínica humana, con fines diagnósticos o terapéuticos. Por tanto, la “farmacología experimental” se realizaba en animales y su aplicación al ser humano no tenía ya carácter experimental sino clínico, y por eso se denominaba “terapéutica clínica”.

La insuficiencia de este planteamiento y la crisis del principio de analogía se encuentran claramente formulada por Paul Ehrlich. Su tesis fue que el principio de analogía no era suficiente para conocer el comportamiento de los fármacos en el cuerpo humano. Era necesario ensayar en seres humanos y no sólo en animales. Había, pues, que hacer experimentación clínica, si de veras se quería disponer de productos terapéuticos dotados de seguridad y eficacia.

El fracaso definitivo del principio de analogía se produjo muchos años después, en el célebre caso de la Talidomida. Entonces cayó definitivamente la tesis de que la experimentación animal era suficiente para conocer las propiedades y el comportamiento farmacológico de los productos. La pretendida evidencia de que la placenta era una barrera infranqueable para los medicamentos, que parecía haberse probado mediante la experimentación animal, cayó estrepitosamente. Los resultados conseguidos en la experimentación animal no podían trasladarse directamente a la especie humana.

Aun hubo una tercera razón, además de las dos aducidas. No sólo se produjo el cambio debido a la convicción de que el conocimiento empírico tenía carácter necesariamente estadístico y a la crisis del principio de analogía, sino también a la necesidad de controlar el aprendizaje meramente fortuito. La tesis clásica, como ya sabemos, decía que los fenómenos fortuitos de la vida, como el azar y la enfermedad, ya se encargan de colocar al médico ante situaciones claramente experimentales, razón por la cual no hay motivo para provocar artificialmente éstas. Ahora bien, eso es lo que empieza a cuestionarse a comienzos de nuestra centuria. La salud es tan importante que su control y mejora no pueden dejarse al mero “azar natural”, sino que deben domesticarse mediante lo que podemos denominar un “azar controlado”. Esto exige pasar de los experimentos “casuales” a los experimentos “diseñados”, y por tanto introduce una idea nueva, de incalculables consecuencias, la idea de “diseño experimental”. Éste existía ya en la medicina de laboratorio realizada con animales, pero era nuevo aplicado a la investigación clínica realizada en el cuerpo de seres humanos.

Todo esto comenzó a ponerse a punto en la década de los años veinte de nuestro siglo. Entonces se inició la elaboración sistemática de los grandes principios de la estadística descriptiva y, sobretudo, muestral. Era necesario elaborar bien la teoría del muestreo estadístico. A esto ayudó mucho un gran estadístico británico Sir Ronald Fisher, quien a comienzos de la década de los treinta introdujo el concepto de “aleatorización” (el término básico y generador de toda la moderna teoría del diseño experimental, y más concretamente de la metodología del ensayo clínico), así como el procedimiento estadístico conocido como análisis de varianza. A partir de estas técnicas, Sir Austin Bradford Hill elaboró a finales de los años cuarenta y comienzos de los cincuenta el método del ensayo clínico, que definió como “un experimento cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar

a preguntas concretas formuladas previamente”. Es importante insistir en que desde este momento el “diseño” va a considerarse fundamental. Sin él no hay auténtica investigación clínica.

Todo esto hace que en las tres primeras décadas de nuestro siglo sea cada vez más frecuente la investigación clínica realizada con seres humanos. Esto dio lugar a frecuentes excesos, que sembraron la inquietud y la duda en la conciencia de muchos profesionales, y dieron lugar a denuncias públicas. El incremento exponencial en el número de experimentos, de una parte, y el riesgo que implicaban, de otra, hizo que comenzaran a arreciar las protestas sobre la anarquía y la falta de ética en su ejecución. Así, en 1901 publicó el médico ruso V. Smidovich (con el seudónimo de V. Veresaeff) un libro que fue traducido al francés en 1904. Se titulaba “Confesiones de un médico”, y era una acerba crítica de los experimentos clínicos(7). La nueva lógica y la nueva metodología estaba dando lugar al surgimiento de una nueva ética. Ya no podía decirse, como antes, que el beneficio directo del paciente era el criterio ético fundamental y prácticamente único. Ahora ya no estaba tan claro que la investigación hubiera de resultar necesariamente beneficiosa para el paciente concreto. Podían justificarse investigaciones que resultaran nocivas para individuos concretos. La ética, por tanto, tenía que replantearse de raíz y establecer criterios nuevos. El principal de estos nuevos criterios fue el respeto a la autonomía de los sujetos de experimentación, hasta el punto de que ahora va a considerarse que con el consentimiento de los sujetos son moralmente justificables aun experimentos que puedan poner en riesgo su vida.

El ejemplo más claro de esto es la investigación clínica sobre la fiebre amarilla llevada a cabo por Walter Reed y el cuerpo de sanidad militar del ejército norteamericano en la isla de Cuba. No había duda de que el experimento de Walter Reed no cumplía con los viejos cánones de la búsqueda del beneficio directo del sujeto de experimentación. En esos experimentos, los sujetos experimentales no podían recibir más que perjuicio directo. De ahí que provocaran una gran inquietud. Sus promotores se escudaron en la aceptación libre e informada de los intervinientes. Se plantea así por primera vez de modo explícito el tema del consentimiento(8). En 1908, Sir William Osler compareció ante la Royal Commission on Vivisection, y defendió los experimentos de Walter Reed. Cuando fue preguntado por la Comisión si es moralmente permisible la investigación que entraña riesgos para los seres humanos que se someten a ella, Osler contestó que ésta “es siempre inmoral sin una definida y específica declaración del propio individuo, realizada con completo conocimiento de las circunstancias. En estas condiciones, cualquier hombre tiene la libertad de someterse a experimentos

Cuando le preguntaron si el “consentimiento voluntario (...) cambia completamente el problema de la moralidad”, Osler respondió: “Completamente”(9). De esto se desprendían dos cosas. Primero, que era necesario diseñar muy cuidadosamente los experimentos; y segundo, que debía comunicarse el diseño a los sujetos de experimentación, y recibir el consentimiento de éstos. En consecuencia, había que reglamentar mejor la estructura del experimento con seres humanos. Es lo que se hizo inmediatamente después.

No cabe duda de que el paso a primer plano del criterio ético de autonomía, y el retroceso sufrido por el de beneficencia, hizo mucho más fácil la realización de investigaciones clínicas y la aparición de nuevos abusos. Práctica clínica e investigación clínica comenzaron a caminar muy unidas. Es la llamada “fase de la Santa Alianza”. La frecuencia de los abusos hizo que en los años 30 comenzara la regulación legal de la investigación clínica. La primera ley fue la alemana de 1931(10) y no es un azar que esta ley concediera una importancia fundamental al respeto de la autonomía de los sujetos de experimentación. Se exigía que los sujetos de experimentación dieran su consentimiento “de modo claro e indudable”, que la investigación estuviera cuidadosamente diseñada, y se protegiera a los grupos vulnerables (moribundos, etc.). En esta misma línea se fue moviendo por estos años la *common law* norteamericana, ya que en 1935 sus tribunales empezaron a reconocer que un experimento con seres humanos sólo era permisible si no se desviaba de las líneas previamente aceptadas por los participantes, y éstos habían dado su consentimiento(11).

Vista la importancia del respeto de la autonomía en esta fase de investigación clínica, no puede extrañar que el máximo escándalo moral lo produjeran los experimentos realizados sin conocimiento y sin consentimiento de los participantes. Ese fue el caso de los realizados en los campos de concentración de la Alemania nazi, y tal fue también el origen del Código de Nuremberg, elaborado durante el proceso a los investigadores de los campos de concentración y publicado el año 1947(12). No es un azar, tampoco, que este Código, verdadero monumento en que culmina la ética de este segundo período, pusiera en circulación el término “consentimiento voluntario”, y que lo considerara su primer principio.

Toda la ética de esta segunda etapa está basada en el respeto exquisito de la autonomía. En primer lugar, y como acabamos de ver, de la autonomía de los sujetos de investigación. Pero en segundo lugar, y complementariamente, la autonomía de los investigadores. De ahí que no se considerara necesario ni conveniente legislar sobre estas cuestiones. El Código de Nuremberg tuvo un carácter orientador de la conciencia de los investigadores, pero en ningún momento se pensó que debiera traducirse en legislaciones nacionales más específicas. Durante toda esta segunda fase se considera más bien que las reglamentaciones legales podían ser altamente perjudiciales para la buena marcha de la investigación. Debía pedirse a los investigadores autocontrol, elevada condición moral, pero nada más. Cualquier intento de regular en exceso la investigación clínica se veía como impropio y peligroso.

· ***Tercer período (1947-): El Experimento actual: la investigación clínica regulada y la nueva ética de la responsabilidad en la experimentación con seres humanos***

La idea de que los científicos se autorregularían a la vista de lo sucedido en los campos de concentración de la Alemania nazi y tras la aparición del Código de Nuremberg, fue poco a poco demostrándose como falsa. Los abusos no sólo continuaron, sino que con el tiempo se fueron haciendo más frecuentes. Ante ello, surgieron dos tipos de actitudes. Una primera fue criticar la ética de la autonomía del segundo período, y más en concreto el Código de Nuremberg, mirando con nostalgia a la ética propia de la primera fase. Fue la actitud propia de los nostálgicos. Muy distinta fue la de aquellos otros que ante esa situación

creyeron necesario mirar hacia adelante y poner a punto un sistema de principios más complejo, que diera cuenta de la situación real. Éstos fueron los innovadores.

La actitud nostálgica: la crítica de la ética de la autonomía y la añoranza de la situación clásica

Esta actitud se dio, como era de esperar, entre los médicos más tradicionales. Su representante paradigmático es Henry K. Beecher, un hombre que habría de tener una enorme importancia en el desarrollo de la ética de la investigación biomédica de las próximas décadas. El año 1959 publicó un libro titulado “Experimentation in Man”, en el que llamaba la atención sobre la necesidad social de la investigación y sobre los problemas planteados por el Código de Nuremberg. Beecher consideraba que la insistencia de ese código en el consentimiento era excesiva, al no discriminar entre diversos tipos de ensayos. Proponía, por ello, una distinción entre experimentos terapéuticos y no terapéuticos. En los primeros, dado que se podía conseguir un beneficio directo para el paciente, el consentimiento no debería ser tan importante como en el que se efectúa sobre personas normales, ya que hay una razón de beneficencia. Por todo esto, Beecher creía que las regulaciones eran perniciosas. En su opinión, lo que debía hacerse era insistir mucho en el buen diseño de los experimentos y en la calidad moral de los investigadores. Lo demás se daría por añadidura.

Las tesis sustentadas por Beecher eran claramente antiguas. Hacía una crítica del principio de autonomía, repudiaba las regulaciones y volvía a llamar la atención sobre el carácter central de la beneficencia. Su distinción entre experimento terapéutico y no terapéutico es típicamente antigua. De Beecher pasó a la Declaración de la Asociación Médica Mundial realizada en Helsinki el año 1964. Beecher fue su principal redactor, y sus ideas básicas se han conservado en las diversas reformas ulteriores: Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). En la introducción de la Declaración se establece “una diferenciación fundamental entre la investigación médica en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para los pacientes, y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que carece de utilidad diagnóstica o terapéutica directa para la persona que participa en la investigación”.

Este principio hace que el contenido de la Declaración esté dividido en dos capítulos (tras uno primero de principios generales), uno dedicado a la llamada “Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica)”, y otro a la “Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)”. La Declaración entiende que la investigación con seres humanos abarca estas dos y sólo estas dos clases, de modo que lo que no caiga en la primera de las dos clases lo hará necesariamente en la segunda.

Ahora bien, es sabido que cuando entre dos clases se distribuyen un universo completo de fenómenos, sólo una de ellas puede definirse positivamente y la otra clase negativamente o por exclusión. En este caso, la clase definida positivamente es la primera, la de la investigación médica combinada con la asistencia profesional. Esto es lo que la Declaración entiende por “Investigación clínica”. De lo que se deduce que ésta se entiende como una actividad que es *per se* clínica y sólo *per accidens* investigadora. Es, exactamente, lo que caracteriza la investigación clínica en el modelo que antes hemos llamado antiguo. La

Declaración de Helsinki entiende la investigación clínica exactamente en los términos propios del modelo clásico o antiguo, intentando rescatarlo o dotarlo de validez, frente al modelo autonomista o moderno. Sólo desde esta perspectiva se entienden perfectamente sus artículos.

En todo el texto no hay una sola alusión clara al ensayo clínico ni a la validación de prácticas clínicas mediante procedimientos estadísticos. Sigue pensándose que es posible adquirir certeza a través de experiencias individuales, y por tanto sigue utilizándose un modelo determinista, causalista y fisiopatológico. No se niega la utilidad de la estadística ni del ensayo clínico, pero se les sitúa en el interior de un contexto en que pierden su verdadera identidad. Y ello se hace apelando, ya en el artículo primero, a la libertad clínica.

Pero la confusión es aún mayor en el otro capítulo, el dedicado a la “investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)”, ya que ésta es una clase más heterogénea, al hallarse definida sólo de modo negativo o por exclusión. Los problemas de este texto comienzan por el propio título. Se llama investigación no clínica a toda la realizada con sanos o con pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental. Esto lleva a la paradoja de considerar que la fase uno del ensayo clínico no es clínica. Este absurdo se debe a la razón ya apuntada en el capítulo anterior, la de que todo acto clínico tiene que ser primariamente y *per se* diagnóstico o terapéutico y sólo *per accidens* investigador o experimental. Y precisamente por esto es por lo que en el punto cuarto se dice que nunca es justificable una investigación que produzca algún tipo de daño a las personas involucradas, aunque pueda redundar en beneficio de la ciencia o de la humanidad. Esto se repite en el capítulo primero, dedicado a los principios generales, cuando en su punto quinto se afirma que “la salvaguarda de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad”. La Declaración de Helsinki no entiende que un procedimiento no puede ser considerado clínico mientras no esté validado, y que la validación ha de tener una finalidad primariamente cognoscitiva, y sólo secundariamente diagnóstica o terapéutica.

Con estas categorías en la cabeza, los nostálgicos se dedicaron a denunciar el carácter poco ético de muchos de los experimentos que se estaban realizando. Así, en 1966, Beecher publicó un famoso artículo en el “New England Journal of Medicine”, titulado “Ethics and Clinical Research”(13-15). En él denunciaba investigaciones concretas con serios problemas éticos. Sólo en dos casos de 50 se mencionaba el consentimiento de los participantes. Por lo demás, en varios de estos experimentos la proporción riesgo-beneficio era muy alta, y la muestra había sido elegida entre grupos vulnerables. En un experimento, los médicos sustituyeron por placebo un tratamiento que se sabía efectivo. En otro, los médicos administraron cloranfenicol, que puede producir anemia aplásica, sin el conocimiento de los pacientes. Revisando los artículos publicados en revistas, Beecher llegó a la conclusión de que “aunque sólo un cuarto de ellos es verdaderamente antiético, esto indica la existencia de una seria situación”. Tampoco puede decirse que al comienzo las intenciones fueran buenas, y variaran luego con las circunstancias. Como dice Beecher, “un experimento es o no ético desde su inicio; no se torna ético *post hoc* -el fin no justifica los medios-”.

El mismo año Beecher volvió a considerar el tema del consentimiento informado en un editorial en el JAMA. En él afirmaba que el consentimiento informado es un objetivo

ambicioso, pero que el investigador debe aspirar a él a fin de ceder sus responsabilidades a los pacientes. De nuevo criticaba los códigos rígidos, y apelaba al médico virtuoso como criterio apropiado para asegurarse de que se cumplirá con el consentimiento informado. Las transgresiones que él ha detectado, decía, se deben a la falta de juicio y cuidado de los investigadores, y afirmaba que la mejor salvaguarda contra el abuso era el “investigador verdaderamente responsable”. Los trabajos de Beecher tuvieron una gran repercusión en los Estados Unidos, y sensibilizaron al público norteamericano por este tipo de cuestiones.

Esa sensibilidad se vio exponencialmente acrecentada al conocerse por la prensa algunos experimentos poco éticos que pronto se hicieron célebres. Uno fue el caso del Jewish Chronic Disease Hospital, de Brooklyn, Nueva York (1963). En este caso se inyectaron subcutáneamente células cancerosas a 22 pacientes ancianos sin su consentimiento. El motivo era descubrir si en los pacientes de cáncer se produce una disminución de la capacidad del cuerpo para rechazar los trasplantes cancerosos a causa de su cáncer o a causa de la debilidad. Estudios precedentes habían demostrado que en las personas sanas los implantes de células eran rápidamente rechazados. Se necesitaron pacientes sin cáncer para poder confirmar la respuesta. No se informó a los pacientes de lo que se hacía con ellos, aunque a algunos se les dijo que estaban colaborando en una investigación. Cuando un joven médico se enteró de lo que se estaba haciendo, se lo comunicó a un juez, quien inició la investigación.

Otro caso importante tuvo lugar en la Willowbrook State School, una institución para niños retrasados de Staten Island, New York. El hacinamiento del centro (que llegó a tener más de 6 000 niños), y el bajo coeficiente intelectual de muchos, hizo que en 1954 todos los niños con más de seis meses de estancia padecieran hepatitis por transmisión fecal. A fin de buscar una vacuna, un equipo de médicos inició unos experimentos en ese centro en 1956, infectando deliberadamente de hepatitis a niños recién ingresados. De las 10 000 admisiones que hubo en el centro en 1956, en la unidad de hepatitis fueron ingresados entre 750 y 800. En todos los casos los padres habían dado su consentimiento por escrito. A pesar de que estos trabajos eran bien conocidos, no se cuestionó su moralidad hasta 1970, año en que Beecher los denunció en su libro “Research and the Individual”. En 1971, el teólogo Paul Ramsey los denunció de nuevo, así como Stephen Goldby en una carta en “The Lancet”. Los investigadores se defendieron diciendo que como los niños igual iban a contraer la hepatitis en el centro, ello no les causaba ningún perjuicio. Lo único que querían era poder estudiar la historia natural de la enfermedad, sin otras interferencias. Por otra parte, su objetivo era benéfico, ya que infectándoles de un modo subclínico, querían estimular sus defensas inmunitarias.

Fue el Estudio sobre la historia natural de la sífilis de Tuskegee (The Tuskegee Syphilis Study), el caso más notorio de violación flagrante y prolongada de los derechos de los pacientes. Aunque comenzó en los años 30, no comenzó a discutirse hasta los 70. Originalmente diseñado como uno de los primeros controles de la sífilis en los Estados Unidos, su objetivo era comparar la salud y longevidad de la población sífilítica no tratada con otra no sífilítica, pero por lo demás similar. Aunque en los años 30 los médicos tenían a menudo confianza en el tratamiento y conocían bien las consecuencias de la enfermedad, hasta los años 50 no hubo una terapéutica radical, y quedaban muchas incógnitas en el campo de la sífilis.

El experimento comenzó en 1932, analizando las historias de sífilis de aproximadamente 400 varones negros. Otro grupo de 200 sin sífilis sirvió de control. A ninguno se le dijo la naturaleza de su enfermedad. Sólo se les informaba de que tenían sangre mala. En un principio se pensó en prolongar el experimento seis u ocho meses. Pero durante ese tiempo los investigadores pensaron que merecía la pena seguir estudiando a esos pacientes, y lo fueron prolongando indefinidamente. Se bloqueó sistemáticamente cualquier intento de tratar a estos pacientes. Los que recibieron tratamiento antes de 1973, fue por médicos que no estaban relacionados con el estudio.

En 1936 era ya evidente que las complicaciones se daban mucho más en los pacientes infectados que en el grupo control, y una década después resultó claro que el número de muertes era dos veces superior en los sifilíticos que en los sanos. A pesar de que el estudio fue revisado varias veces entre 1932 y 1970, y que sus dirigentes publicaron 13 artículos en prestigiosas revistas médicas, éste continuó sin cambios sustanciales. La justificación fue que los médicos no hacían más que observar el curso natural de la enfermedad. Fue en 1972 cuando un periodista, Jean Heller, publicó un artículo sobre este tema en la primera página del “New York Times”, momento en el cual comenzó el escándalo, y con ello se acabó el experimento.

Aun hubo más casos sonados. En 1972, un periódico norteamericano publicó la noticia de que el NIH había financiado un experimento en el que se habían perfundido cabezas decapitadas de fetos en estudios sobre el metabolismo de la acetona. Esto coincidió con la gran polémica norteamericana sobre el aborto, en vísperas de su aprobación por la Corte Suprema en 1973.

La situación se estaba haciendo insostenible y por otra parte no resultaba claro para muchos que el camino seguido por Beecher y la Declaración de Helsinki fuera el correcto. Había que repensar todo el tema de la investigación biomédica desde sus orígenes. Y había que hacerlo ya.

La actitud innovadora: la necesidad de regulación y la búsqueda de una nueva teoría ética

Poco a poco se fue abriendo paso la tesis de que era necesario regular más estrictamente la investigación clínica, superando así la tesis tan querida de los médicos de que la mera autorregulación era suficiente. Tanto Beecher como la Declaración de Helsinki eran de ese parecer. Pero hubo acontecimientos que hicieron urgente la intervención de los poderes públicos. El más importante de ellos fue, sin duda alguna, el escándalo de la talidomida. Fue en 1961 cuando Lenz en Alemania y McBride en Australia descubren el efecto de la talidomida sobre el desarrollo de las extremidades de los embriones humanos. Esto echaba por tierra la creencia anterior de que la placenta era una membrana biológica que protegía al feto de los agentes externos, y que los fármacos no la atravesaban. La preocupación había realmente comenzado diez años antes, cuando en 1951 Fraser descubrió que la cortisona era teratógena para el ratón, y empezó a temerse por sus posibles efectos teratógenos en la especie humana. Durante diez años se vivió con esa preocupación, pero después del caso de la talidomida, era evidente que un gran número de factores eran capaces

de atravesar la placenta, por lo que era preciso revisar todas las normas sobre los efectos secundarios de los fármacos. Se comprende, pues, que en 1962 la FDA norteamericana introdujera cambios sustanciales en este terreno. Los Drug Amendments de 1962, modificaron muy profundamente el Pure Food and Drugs Act de 1906, y su sucesor, el Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938. Poco después, en febrero de 1963, la FDA hizo público el nuevo reglamento que habría de regir la experimentación de nuevos fármacos. Acto seguido, los NIH y el Departamento de Salud y Bienestar estudiaron aplicar criterios parecidos a toda la investigación biomédica, y en 1966 hicieron públicas unas normas sobre Clinical Investigations Using Human Subjects, en las que, entre otras cosas, obligaban a que los protocolos fueran revisados por un comité de la institución. Es el comienzo de los Comités de Ensayos Clínicos. A partir de entonces ya no se considera suficiente el criterio del investigador principal, es preciso que los comités revisen tres puntos: 1) Los derechos y el bienestar de los sujetos; 2) La pertinencia de los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado; y 3) La proporción riesgo-beneficio. Tras varias aclaraciones y modificaciones posteriores, esta política dio lugar a la publicación en 1971 del llamado Yellow Book, que es como se ha conocido a The Institutional Guide to DHEW Policy on Protection of Human Subjects.

La necesidad del control estatal de la investigación clínica, frente a la vieja tesis del autocontrol de los investigadores, se impuso también en la literatura. En 1967 publicó M.H. Pappworth un libro titulado Human Guinea Pigs, “Conejillos de Indias humanos”, en el que relataba numerosos casos de investigaciones en recién nacidos, niños, embarazadas, pacientes quirúrgicos, retrasados y enfermos mentales y moribundos, personas que no podían dar su consentimiento. Pappworth afirmaba que los investigadores elegían esta vía para hacer experimentos no terapéuticos, cuando sabían que los sujetos sanos, informados, no iban a consentir a causa de los riesgos que entrañaba la investigación. Pappworth concluyó que el sistema de salvaguarda voluntaria de los derechos de los pacientes había fracasado, y que era “absolutamente necesario” tomar medidas legales. Recomendaba la revisión previa de los protocolos, la revisión periódica de la investigación, y que se informara a los sujetos de cada daño o complicación que surgiera, por pequeño que fuese.

Las cosas se aceleraron a comienzos de los años setenta. En 1972 se conoció el escándalo del estudio de Tuskegee, que desencadenó la aprobación por el Congreso de los Estados Unidos del National Research Act. Este acto del Congreso mandaba crear la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Por otra parte, las “líneas de políticas” (policies) del DHEW se convirtieron en “normas reguladoras” (regulations), y por tanto empezaron a tener carácter obligatorio.

La National Commission trabajó entre 1974 y 1978. Entre estos años publicó varios volúmenes. En su Informe final, conocido con el nombre de Belmont Report (revisado en 1981), la Comisión relacionó los principios de la bioética con procedimientos específicos. Así, el respeto por las personas, se actualiza en el consentimiento informado; la beneficencia, en la relación riesgo-beneficio; y, la justicia, en la selección equitativa de los sujetos que participan.

El presidente Carter nombró una comisión especial conocida como la President's Commission, que ha dedicado dos volúmenes al tema de la investigación, *Whistleblowing in Biomedical Research* (1981), e *Implementing Human Research Regulations* (1983).

3. Metodología del análisis ético de protocolos de investigación

Durante estos últimos años se han propuesto varios métodos de análisis de protocolos que pretendan utilizar seres humanos como sujetos de investigación. Aquí expondré el elaborado por mí a partir del método de análisis de casos clínicos de los comités de ética hospitalaria. Los puntos fundamentales del análisis ético de un protocolo de investigación son los siguientes:

- I. Análisis científico del protocolo.
 1. Análisis crítico de sus objetivos.
 - a. Objetivo del ensayo.
 - b. Razones para su ejecución.
 - c. Lo esencial del problema en sí mismo, y sus antecedentes en la literatura relevante.
 2. Análisis crítico del diseño.
 - a. Tipo de ensayo, controlado, estudio piloto, y preferiblemente en qué fase se ha colocado.
 - b. Método de randomización, incluyendo el procedimiento y la forma práctica de su realización.
 - c. Diseño del ensayo (v.gr. grupos paralelos, diseño cruzado) y la técnica de ciego seleccionada (doble ciego, simple ciego).
 - d. Medidas tomadas para reducir los sesgos.
 3. Análisis crítico del proceso de evaluación.
 - a. Cómo va a ser evaluada la respuesta.
 - b. Métodos para el cómputo y cálculo de los efectos.
 - c. Descripción de cómo tratar y comunicar los abandonos y retiradas del ensayo.
 - d. Control de calidad de los procedimientos de evaluación.
 4. Análisis crítico de la metodología.
 - a. Métodos estadísticos a emplear.
 - b. Justificación estadística del tamaño de la muestra.
 - c. Nivel de significación utilizado.
 5. Análisis crítico del equipo investigador.
 - a. Investigador principal.
 - b. Equipo de investigación.
 - c. Servicio al que pertenecen.
 - d. Institución en que se realizará.

II. Análisis ético del protocolo.

1. Análisis crítico del consentimiento informado.
 - a. Cómo los pacientes/voluntarios sanos serán informados y será obtenido su consentimiento.
 - b. Posibles razones para la no obtención del consentimiento informado.
 - c. Análisis y revisión de los formularios empleados.

2. Análisis crítico de la relación riesgo-beneficio.
 - a. Fármacos utilizados y dosis.
 - b. Tratamiento del grupo control o durante el período control (placebo, otros fármacos, etc.)
 - c. Vía de administración, dosis, pauta, período de tratamiento para el fármaco a estudio y el de referencia.
 - d. Reglas para el uso de fármacos concomitantes.
 - e. Medidas a llevar a cabo para asegurar el manejo certero de los fármacos.
 - f. Medidas para promover y controlar la adhesión a la prescripción (monitorización del cumplimiento).
 - g. Análisis de cómo se van a medir y registrar los efectos.
 - h. Tiempos y períodos de la recogida de los parámetros de evaluación.
 - i. Análisis de las técnicas especiales que van a emplearse (farmacocinéticas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, etc.).
 - j. Reacciones adversas: métodos de recogida.
 - k. Previsiones para hacer frente a las complicaciones.
 - l. Información sobre dónde se guardará el código del ensayo y cómo puede llegarse a él en la eventualidad de una emergencia.
 - m. Detalles sobre la comunicación de reacciones adversas y cómo se realizará la misma.

3. Análisis crítico de la selección equitativa de la muestra.
 - a. Especificación de los sujetos (pacientes/voluntarios sanos), incluyendo edad, sexo, grupos étnicos, factores pronósticos, etc., cuando sea relevante.
 - b. Establecimiento claro de los criterios diagnósticos.
 - c. Criterios exhaustivos para la inclusión y exclusión primaria y secundaria (retiradas) de pacientes del ensayo.
 - d. Análisis de grupos especiales: fetos, niños, enfermos mentales, presos, embarazadas, etc.

Conclusión

La investigación con seres humanos es tan antigua como la medicina. Tenemos testimonios de épocas tan antiguas como la alejandrina, sobre la utilización de condenados a muerte para el estudio de la fisiología del cuerpo humano. Según el testimonio de Celso, en los condenados se hacían vivisecciones para ver cómo funcionaban los órganos del cuerpo, cosa que, naturalmente, no se podía ver cuando ya estaban muertos. Este simple

dato nos permite definir algunas de las características típicas del experimento con seres humanos que podemos denominar “clásico”:

- 1) Se efectuaba en personas marginadas, pobres, mendigos, condenados a muerte, enfermos;
- 2) Sin que autorizasen la intervención sobre su propio cuerpo; y
- 3) Sin una adecuada ponderación de los riesgos y los beneficios, debido a la falta de diseño.

Estas tres condiciones se han seguido manteniendo a través de los siglos. Cuando la medicina científico-experimental empieza a cobrar verdadero auge, en el siglo XIX, se sigue actuando exactamente con el mismo patrón. A nadie se le oculta, por ejemplo, que toda la gran experimentación farmacológica del siglo XIX y de la primera mitad del siglo XX se llevó a cabo en los hospitales de beneficencia; es decir, indigentes, a los que no se les pedía consentimiento alguno, y sin un diseño adecuado que permitiera evaluar correctamente los riesgos y los beneficios. Muchos de los que estamos aquí habremos participado aun en ensayos de este tipo en los primeros años de nuestro ejercicio profesional. Yo inicié mi práctica psiquiátrica en un gran hospital psiquiátrico en el que se experimentaban hace veinte años, en el momento del gran *boom* de los psicofármacos, productos neurolépticos a dosis cada vez mayores con los esquizofrénicos crónicos. Sólo se paraba cuando el enfermo comenzaba a presentar una ictericia ostensible.

Es importante no perder de vista que el experimento clásico con seres humanos siempre ha cumplido las tres condiciones antes citadas: marginación de los afectados, falta de consentimiento, ausencia de criterios objetivos de ponderación de riesgos y beneficios. Así, por ejemplo, los célebres experimentos de la época nazi también las cumplieron. Frente a ellas, se ha ido elaborando un nuevo tipo de acercamiento o de actitud ante la investigación con seres humanos. Esta actitud es lo que suele denominarse “ética de la investigación clínica”. Su principio básico es la protección del sujeto de investigación. Si el modelo clásico giraba en torno al investigador, al que hace el experimento, el nuevo gira en torno al paciente, al que es sujeto u objeto del experimento. Por lo demás, la nueva ética del ensayo clínico se articula sobre tres criterios, que son exactamente los opuestos a los antes citados. Estos criterios se llaman el de autonomía (consentimiento informado del paciente), el de beneficencia (relación riesgo-beneficio) y el de justicia (selección equitativa de los sujetos sometidos al ensayo). Como puede comprobarse, se trata de un cambio total respecto de las condiciones clásicas del experimento: a la antigua falta de consentimiento ha sucedido la obligación del consentimiento informado; a la utilización de pobres, enfermos y marginados, el principio de selección equitativa de la muestra; y a la poca o nula evaluación objetiva de los riesgos y los beneficios, la estricta ponderación de estas magnitudes.

La investigación clínica es, en resumidas cuentas, el procedimiento puesto a punto para pasar de la vieja medicina basada en la “intención” subjetiva a otra basada en la “evidencia” o en pruebas objetivas. Lo cual no supone sólo un problema epistemológico y científico sino también, y quizá principalmente, ético.

Referencias

1. Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men - problems of the randomized clinical trial. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1585-9.
2. Passamani E. Clinical trials - are they ethical? *The New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1589-92.
3. Gordon J. Randomized Clinical Trials (Letter to the Editor). *The New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1513.
4. Gracia D. Investigación clínica. En: Gracia D. *Ética y vida*. Vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Bogotá: El Búho; 1998: 77-110.
5. Gracia D. Medicina basada en experimentación y validación: Aspectos éticos. En: Gracia D. *Ética y vida*. Vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Bogotá: El Búho; 1998: 111-118.
6. Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. En: Lain Entralgo P, ed. *Claudio Bernard*. Madrid: El Centauro; 1947: 273-5 y 332.
7. Veresaeff V. *The Memoirs of a Physician*. London: Grant Richards; 1904.
8. Bean WB. Walter Reed and the Ordeal of Human Experiments. *Bulletin of the History of Medicine* 1977; 51: 75-92.
9. Cushing H. *The Life of Sir William Osler*. London: Oxford University Press; 1940: 794-95.
10. Sass H-M. Reichsrundschreiben 1931: Pre-Nuremberg German Regulations Concerning New Therapy and Human Experimentation. *Journal of Medicine and Philosophy* 1983; 8: 99-111.
11. Curran WJ. Governmental Regulation of the Use of Human Subjects in Medical Research: The Approach of Two Federal Agencies. *Daedalus* 1969; 98: 402-405.
12. Annas GJ, Grodin MA. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code. Human Rights in Human Experimentation*. New York-Oxford: Oxford University Press; 1992.
13. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *The New England Journal of Medicine* 1966; 274: 1354-60.
14. Beecher HK. Some Guiding Principles for Clinical Investigation. *JAMA* 1966; 195:1135-6.

LA INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS: POBLACIONES VULNERABLES

Julio Arboleda-Florez

Introducción

Hace cincuenta años, en abril de 1949, los juicios de Nuremberg llegaron a su fin. Las revelaciones sobre los horrores infligidos a seres humanos bajo el disfraz de experimentos médicos conducidos por doctores del régimen nazi(1) todavía repercuten en los pasillos de los establecimientos de investigación médica y turban la conciencia de los investigadores médicos éticos. Nuremberg ha tendido una larga sombra en la forma cómo se debe conducir la investigación que utiliza sujetos humanos. El examen de conciencia sobre las razones por las que médicos pudieran haber usado a la gente como objetos con el fin de impulsar alguna idea científica, y cómo los bien establecidos mecanismos de control ético en la investigación médica(2) no pudieron impedir estos sucesos, han conducido al desarrollo de una plétora de reglas, reglamentos y comités éticos, y al surgimiento de un cuadro de especialistas en la nueva profesión de la bioética. Aparte de colocar la ética de la investigación médica delante de la conciencia pública, el efecto más impactante de Nuremberg fue quitar de las manos de los doctores-investigadores la toma de decisiones éticas. Ese poder ha sido investido ahora a “comités multidisciplinarios de bioética” que han tomado muy en cuenta las inquietudes y los problemas potenciales asociados con la investigación médica en seres humanos. El Código desarrollado por los tribunales médicos, ahora comúnmente denominado el Código de Nuremberg, proporcionó las condiciones bajo las cuales se podría conducir una investigación médica “legítima”.

“Ciertos tipos de experimentos en seres humanos, cuando se mantienen dentro de límites razonables bien definidos, generalmente se ajustan a la ética de la profesión médica... siempre y cuando los principios básicos sean observados para satisfacer los conceptos morales, éticos y legales”(3).

Otros muchos Códigos, Normas y Declaraciones han sido desarrollados desde entonces con la intención de satisfacer estas exigencias dobles que se hacen a los científicos médicos: se fomenta la investigación, siempre y cuando sea ética. Un elemento central del Código de Nuremberg, por ejemplo, fue la prohibición de usar a una persona como sujeto de una investigación si esa persona no hubiera dado, o no pudiera dar, su consentimiento informado válido para su participación. Esta prohibición en blanco fue refinada en la Declaración de Helsinki(4) que permitía que un guardián legal proporcionara el

consentimiento de participar en la investigación a nombre de personas incompetentes incapaces de dar dicho consentimiento. Esta relajación de la prohibición, sin embargo, ha planteado muchos puntos importantes, porque los individuos incapaces de proporcionar consentimiento generalmente forman parte de poblaciones consideradas vulnerables en una o varias categorías de vulnerabilidad. La prohibición incluida en el Código de Nuremberg era sin duda una reacción a los abusos encontrados en los ensayos, pero pensándolo un poco más, la prohibición de la investigación sobre estas personas podría también ser perjudicial a sus intereses de salud y, hasta cierto grado, discriminatoria. Por lo tanto, varias otras comisiones⁽⁵⁾ y organismos internacionales no han apoyado la prohibición absoluta encontrada en el Código de Nuremberg⁽⁶⁾. No obstante, las cuestiones éticas planteadas por la participación de poblaciones vulnerables en la investigación biomédica merecen ser consideradas más a fondo. Una de las razones es que los problemas que pudieran presentarse pueden no estar tanto al nivel de las normas y reglamentos existentes, por elevados que éstos sean, sino más bien al nivel de las características personales e individuales del investigador médico.

Este documento explorará los límites de la permisibilidad ética en la investigación médica sobre estas poblaciones mediante la revisión de la naturaleza de sus vulnerabilidades, y también hará referencia a las normas y documentos de posición sobre el tema. La investigación epidemiológica, los estudios para reunir los registros, los estudios ecológicos, las pruebas clínicas aleatorias en comunidades, y otro tipo de investigación que apunta a grupos culturales, o comunidades específicas, sacan a la luz múltiples preocupaciones éticas referentes a confidencialidad, privacidad y estigmatización. A menudo este tipo de investigación se realiza en grupos que son vulnerables debido a situación de minoría o idiosincrasia cultural. Con el propósito de no alargar este documento, sin embargo, los problemas éticos presentados por este tipo de investigación serán explorados en trabajos futuros y no se mencionarán en este documento.

Sobre la naturaleza de la vulnerabilidad

La vulnerabilidad se define aquí como la característica mostrada por un individuo o grupo de personas cuando la capacidad de emitir juicios y tomar decisiones ha sido comprometida y no puede ejercerse, en virtud de alguna incapacidad o posición en la vida. Más específicamente, se ha descrito como "...la incapacidad sustancial de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como la falta de capacidad para dar un consentimiento informado, la falta de medios alternativos para obtener atención médica u otras necesidades costosas, o el ser un miembro auxiliar o subordinado de un grupo jerárquico"⁽⁶⁾. La Comisión Jurídica (Reino Unido) propuso que se denomine vulnerable a una persona si "por razones de vejez, debilidad o discapacidad (inclusive el desorden mental) ésta no puede atenderse o protegerse de otros"⁽⁷⁾. En el contexto de la investigación, "vulnerabilidad" sugeriría "incapacidad de protegerse a sí mismo de exposición a riesgos de daño sin razón"⁽⁸⁾. Muchos individuos o grupos de personas podrían ser considerados vulnerables, pero ciertos elementos de vulnerabilidad como estado, gravedad, permanencia, fluctuación, situación legal o social y atributos éticos del grupo, deben existir antes de conferir el estado de vulnerabilidad con respecto a la investigación.

Situación de grupo

Algunas personas pueden nacer vulnerables y permanecer así toda la vida, otros pueden ser temporalmente vulnerables hasta alcanzar, o hasta después de alcanzar, una etapa particular en la vida, y otros pueden convertirse en temporalmente vulnerables en virtud de un trastorno médico, o una situación legal o social. Por lo tanto, se identifican cinco principales grupos vulnerables en la investigación médica: discapacitados en cuanto a su desarrollo, niños, ancianos, enfermos mentales y presos. Podrían agregarse otros grupos, como las poblaciones de minorías políticamente divididas o discriminadas. No obstante, por motivos que tienen relación específica con la naturaleza de la investigación, estos grupos son, con mucha frecuencia, los sujetos de la investigación social, aunque en algunas ocasiones la investigación médica también ha utilizado a las poblaciones marginadas⁽⁹⁾.

Las personas nacidas con discapacidad de desarrollo pueden estar tan incapacitadas intelectualmente que pudieran nunca estar capacitadas para tomar decisiones sobre su propio bienestar. Los niños nacen incompetentes, pero tienen todo el potencial, según van madurando, de convertirse en menos dependientes de sus padres o guardianes para desarrollar un estado de total competencia y reducir sus vulnerabilidades. En contraposición con los niños, los ancianos, habiendo ganado total competencia al entrar en la edad adulta, pueden tornarse incompetentes y vulnerables, y nunca recuperar nuevamente su nivel de competencia anterior. Los que sufren de trastornos mentales pueden volverse incompetentes y vulnerables en períodos de recaídas agudas de su condición mental, pero tienen el potencial, durante su recuperación, de recobrar su capacidad y poder tomar decisiones por sí mismos acerca de su bienestar. Finalmente, los presos, en virtud de su condición subordinada dependiente y los efectos de largos períodos de institucionalización, pueden tener que superar barreras psicológicas para comprender la total magnitud de un proyecto de investigación. Aun, si son competentes en otro sentido, su capacidad de tomar decisiones puede verse comprometida por inducciones o coerción que afectan la voluntariedad de la decisión. Todo grupo, por consiguiente, puede generar preocupaciones sobre la capacidad de sus miembros para protegerse de la exposición a riesgos no razonables durante la investigación y, en consecuencia, son considerados “vulnerables”.

Se hace la salvedad, sin embargo, que pertenecer a una determinada población “vulnerable” no confiere automáticamente a cada uno de sus miembros un estado de incompetencia para tomar decisiones en cuanto a la investigación. Hacer tal afirmación es injusto, poco realista y humillante. Más bien, pertenecer a una población “vulnerable” sencillamente plantea preocupaciones adicionales acerca de su participación en la investigación médica. De la misma forma, debiera aumentar expectativas de una mayor sofisticación ética por parte de los investigadores al momento del reclutamiento para un determinado proyecto de investigación. Se hace notar, que el nivel de preocupación debe ser mayor cuando una persona pertenece a más de un grupo “vulnerable”, como el enfermo mental preso, el niño con discapacidad de desarrollo o el anciano demente.

Gravedad

Una persona puede ser vulnerable en virtud de un trastorno, médico o de otro tipo, que, aunque serio e incapacitante en un determinado momento, también puede ser transitorio. Un paciente afiebrado, que sufre de una infección aguda, puede no estar en condiciones de dar consentimiento informado y, por consiguiente, es vulnerable hasta que los síntomas agudos de la infección se controlan. Lo mismo podría decirse de las personas que sufren recaídas agudas de una condición crónica. Si bien la gravedad de estas condiciones agudas o crónicas puede realmente plantear un ‘peligro mortal al paciente, muchas veces también podría esperarse su recuperación. Un paciente quirúrgico puede haber sido competente siempre y supuesto a ser competente después de la cirugía, pero estando bajo los efectos de la anestesia se encuentra en la condición de más grave incapacidad y, en consecuencia, más vulnerable. En ese momento, tal paciente no está en condiciones de dar su consentimiento y, a menos que se declarara una emergencia, aplicar procedimientos quirúrgicos adicionales sería poco ético y aun ilegal. Igualmente, usar a ese paciente en ese momento para un proyecto de investigación no autorizado con anterioridad sería deshonesto y muy poco ético. Cuando un trastorno médico es lo suficientemente grave como para obviar el consentimiento informado necesario para la investigación es un asunto de conocimiento y sensibilidad ética clínica por parte del médico. Por lo tanto, mientras la condición misma puede no proporcionar un estado de vulnerabilidad para la investigación, la gravedad de la condición algunas veces causará que el paciente se vuelva incompetente y vulnerable.

Permanencia

Dependiendo del grupo a que pertenece, una persona puede experimentar una sensación de “vulnerabilidad” y potencial incompetencia en diferentes períodos y etapas de la vida. Algunas personas con discapacidad de desarrollo, habiendo nacido con la discapacidad e incompetentes como resultado, tanto de su edad como de su discapacidad, pueden permanecer incompetentes a pesar de su mayor edad y permanecerán vulnerables toda la vida. Los niños pueden ir de un estado de total dependencia, vulnerabilidad e incompetencia, a una de mayor independencia, menor vulnerabilidad y total competencia. El anciano, como se indicara anteriormente, ganó esos atributos al entrar a la edad adulta, pero puede perderlos al aumentar su edad y puede no volver a recuperarlos. Al enfermo mental se le podría caracterizar mejor por períodos fluctuantes de incompetencia y “vulnerabilidad” según la gravedad de sus síntomas. Finalmente, los presos, aunque por lo demás competentes, pueden no ser capaces de dar su consentimiento libre, versado y voluntario en virtud de su condición social y legal que en muchos casos es temporal.

Fluctuación

La posibilidad de que la capacidad de una persona para tomar decisiones conscientes -como participar en un proyecto de investigación- se vea esporádicamente impedida debería ser un asunto de principal interés y vigilancia para los investigadores médicos. Los sujetos de una investigación tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin comprometer el régimen de tratamiento o la relación terapéutica. Debido al interés atribuido

a los investigadores médicos de conducir la prueba hasta su conclusión, el interés del paciente puede resultar secundario a lo que es mejor para la investigación o el investigador. Incluso una persona totalmente capaz puede tener dificultad en objetar el seguir en un proyecto debido a su dependencia en la relación médica, y a la vulnerabilidad inherente a tal dependencia(10).

Sin embargo, las personas que experimentan períodos fluctuantes de incompetencia pueden, durante esos períodos, no tener capacidad para objetar su continuación en el proyecto o para retirar su consentimiento. Es principalmente con relación a las personas con desórdenes mentales que el tema de competencia fluctuante se hace predominante. Los arreglos para manejar los asuntos del consentimiento en lo referente a su continuación en un proyecto se deben hacer con anterioridad si los pacientes manifiestan alguna preocupación. Lamentablemente, muchas veces el paciente no está en condiciones de expresar un deseo particular y puede ser que la investigación misma, como estar bajo un medicamento en prueba, o en la rama placebo de una investigación, forme parte del problema. El investigador médico ético no debería esperar a que el paciente manifieste alguna preocupación, sino que debe estar alerta a la posibilidad de fluctuación de su capacidad, de retirar al paciente del proyecto, o de romper el código de investigación. La vulnerabilidad del paciente durante aquellos períodos debe ser reconocida.

Situación Legal

La situación social y legal puede cambiar de tanto en tanto en la vida de una determinada persona. Con el aumento de la criminalidad y la exigencia popular de imponerse a ésta, un gran número de personas acaba en prisión por una variedad de motivos y períodos. De la noche a la mañana, una persona que era libre de tomar decisiones y que puede haber sido un individuo sumamente capaz y hábil afuera, pasa a una condición dependiente y subordinada donde algunos de sus derechos son suspendidos y su vida se vuelve altamente regimentada. Sin embargo, no todos sus derechos se suspenden, incluido el derecho de dar consentimiento voluntario, libre e informado al tratamiento médico y a la participación en proyectos de investigación. Mientras que muchos presos siguen siendo muy capaces y competentes para tomar decisiones difíciles en la vida, algunos pueden verse seriamente afectados por los rigores de la vida en prisión al punto de perder tal capacidad. Por otro lado, en una sociedad altamente regimentada donde aun el menor de los privilegios, o asuntos nimios como los cigarrillos, se convierte en objeto de trueque, no es difícil imaginar cuán poca inducción, o amenaza sutil, pudiera pervertir los principios del consentimiento libre, informado y voluntario. En realidad, estas características(11) hipernómicas de la vida en prisión son similares en otras instituciones “totalitarias” donde, según describe Goffman(12), los internos y sus vidas están bajo constante y opresivo control. Las personas institucionalizadas, por lo tanto, aunque casi siempre capaces, pueden estar sujetas a ser manipuladas para consentir a la investigación en virtud de las características inherentes del ambiente de la prisión, de tal manera que su consentimiento pudiera no ser enteramente voluntario.

Atributos éticos

Tres atributos éticos son importantes, solos o combinados, para comprender la dinámica de tomar decisiones y el rol de las vulnerabilidades personales: capacidad, edad y voluntariedad. Capacidad es un término médico definido como la necesaria integridad fisiológica, mental y emocional requerida para tomar decisiones, y por lo tanto para ser considerado legalmente competente. Competencia, por otro lado, es un término legal, una construcción que indica que una persona tiene la capacidad necesaria para ocuparse de actos legalmente definidos como firmar contratos, ser testigo, ser encausado o aceptar intervenciones médicas. Tener capacidad y ser competente, por consiguiente, son *sine qua non* de tomar decisiones legales y éticas en que la capacidad disminuida puede convertir a una persona marginal o totalmente incompetente. Los individuos incompetentes necesitan protección.

Mientras que la pérdida de capacidad y la incompetencia pueden presentarse en cualquier momento de la vida y colocar a la persona en una situación de vulnerabilidad, la edad es también un factor limitante en la toma de decisiones. Legalmente, los menores son tratados como no personas para fines de aceptarlos como legalmente capaces de llevar a cabo obligaciones legales, o aun de cometer actos ilegales. Las restricciones legales sobre la competencia de los niños disminuyen según el niño va madurando y se torna más capaz. No obstante, los investigadores no deben usar las restricciones legales sobre el consentimiento de menores como excusa para no consultar con el niño las decisiones que repercutirán en su bienestar futuro. Un investigador debe andarse con cuidado si un niño rehúsa “asentir” a un procedimiento o a participar en un proyecto de investigación, aun si el padre o guardián legal hubieran consentido. En efecto, independientemente de la edad, similares inquietudes sobre el “consentimiento” se aplicarían a los ancianos y a los discapacitados de desarrollo. La falta de consentimiento sería un importante factor restrictivo para presentar a un niño a un procedimiento médico, o para inscribir a un niño en un proyecto de investigación.

Voluntariedad, junto con edad apropiada, capacidad y competencia, es otro atributo requerido para aceptar que un acto legal ha sido debidamente consentido. El consentimiento tiene que ser dado por una persona autónoma, libre y voluntariamente. Situaciones en las que existe una relación jerárquica, o subordinada, generalmente pone a la persona, o grupo de personas, en una posición de dependencia y vulnerabilidad en la que podrían usarse inducciones o manipulaciones para lograr que la otra persona acepte un determinado acto legal. El atributo ético de voluntariedad, el ejercicio del libre albedrío, puede estar comprometido en estas situaciones.

La voluntariedad puede verse fácilmente comprometida en instituciones totalitarias como prisiones y hospitales psiquiátricos, o en organizaciones cerradas como las militares. No obstante, cualquier otro tipo de situación en la cual una persona pudiera ser persuadida a aceptar algo por vía de coerción, amenazas evidentes o sutiles, o estímulo mediante el ofrecimiento de bonos o recompensas, también podría viciar el ejercicio de libre albedrío. Estas situaciones podrían incluir a estudiantes que son reclutados por su profesor para participar en la investigación del profesor cuando es el mismo profesor el encargado de calificar su desempeño, o el investigador-médico que recluta a sus propios pacientes para

participar en los proyectos de investigación del propio médico. La vulnerabilidad es evidente en estas situaciones, ya que la persona dependiente es atrapada por sentimientos positivos de lealtad o por sentimientos negativos de temor de perder su estado de dependiente y quedar sin apoyo.

Los terrenos éticos se tornan más resbaladizos y los límites más difusos en situaciones en las que los investigadores están también motivados por recompensas financieras u otras y, por consiguiente, tienen un incentivo para aumentar el reclutamiento o mantener al sujeto de investigación en el estudio. Las necesidades personales, conscientes o inconscientes, el deseo de triunfar y de ser reconocido, la necesidad de mantener las variables del experimento bajo estricto control, el deseo de progresar, o llanamente la codicia monetaria, son potentes herramientas motivacionales para que el investigador, en estas situaciones, se haga de la vista gorda a las realidades éticas que repercuten en el sujeto de investigación. Estas razones deberían ser suficientes para solicitar que los investigadores no incluyan a sus propios estudiantes, o pacientes, en sus proyectos de investigación. Específicamente en la investigación médica-clínica, debido a la doble o triple vulnerabilidad de los pacientes, y a los imperativos motivacionales del investigador, el médico tratante no debería ser el médico-investigador. Thomasma y Pellegrini comentan que, de esta forma, la “responsabilidad del bienestar del paciente se ubica inequívocamente en un miembro identificable del equipo de investigación” y que, “si fuera necesario, esa persona defendería el bien del paciente contra el bien de la ciencia”(13). En realidad, también pudiera ser que el paciente deba ser defendido de intereses menos elevados del investigador incluyendo fraude, discriminación sexual, nepotismo y simple maltrato de los pacientes(14-16). En los proyectos de investigación que incluyen pacientes, los valores de la ciencia y los valores del propio interés pueden capitalizarse en las vulnerabilidades existenciales del paciente-sujeto de la investigación y fácilmente chocar con los valores de la medicina.

Remedios

Los beneficios de la investigación para el paciente específico y para la humanidad a través de la empresa científica deben ponerse en contexto con el riesgo potencial en que incurren los sujetos individualmente o en grupos, especialmente aquellos en situación vulnerable. En un intento por proporcionar protección a los sujetos de la investigación y evitar una plétora de peligrosos obstáculos éticos, se ha previsto remedios que incluyen medidas preventivas generales y específicas que deben tomarse en cuenta en cada instancia del proyecto de investigación. Además, los organismos que subvencionan investigaciones y las comisiones nacionales han producido docenas de documentos uniendo investigadores a principios de comportamiento ético. A la fecha, prácticamente cada organización científica y cada institución nacional de investigación importante han contribuido a la larga lista de documentos que empezó con el Código de Nuremberg.

Medidas preventivas generales

Como se ha indicado, pertenecer a una determinada población vulnerable no hace a la persona incapaz o incompetente y no debería ser una barrera automática para participar en la investigación. Muchos individuos, a pesar de pertenecer a determinado grupo, seguirán

siendo capaces y competentes para dar un consentimiento libre, voluntario e informado. Las vulnerabilidades, sin embargo, aumentan si la persona pertenece a más de una población vulnerable. Las poblaciones superpuestas deben transmitir a sus miembros las protecciones que se esperan de cada uno de los grupos a los que la persona pertenece. Por ejemplo, una persona con discapacidad de desarrollo que a la vez está presa debería no sólo entender completamente el riesgo de participar en un proyecto de investigación, sino que se debe tener el cuidado de asegurarse que el consentimiento sea verdaderamente voluntario.

Sobre las calificaciones del investigador

La Declaración de Madrid(17) indica que la investigación ética depende de las calificaciones del investigador y que sólo aquellas personas adiestradas en las metodologías de investigación deberían encargarse de realizar investigaciones independientes. A este recordatorio tan oportuno se debería agregar la cláusula de que a los investigadores se les debe capacitar, también, en ética de la investigación y que deben estar muy conscientes de las vulnerabilidades de sus posibles sujetos. Recientemente, un comité parlamentario encargado de examinar ciertos problemas éticos percibidos durante una investigación médica en Suecia, sugirió que los estudiantes de posgrado tomaran cursos en ética de la investigación. El Comité advirtió que si la investigación y las dificultades éticas surgidas no se manejan apropiadamente, “el público en general perderá confianza en la ciencia”(17). La Declaración de Madrid, sin embargo, señala que sólo una profunda devoción personal a los principios del trabajo ético, en los consultorios o en la investigación, podría garantizar que los clínicos o los investigadores no transgredan.

Lo que es más importante, los investigadores deben estar conscientes y obligados a declarar, no sólo a la Junta de Ética de Investigación (REB), sino también a los sujetos de investigación, cualquier conflicto de intereses que pudieran tener y cualquier ganancia financiera que esperen obtener por paciente como resultado del reclutamiento. En los sistemas de salud donde el Estado paga por la mayor parte de los servicios médicos, como en Canadá, tanto el investigador como los sujetos deben tener muy en claro que algunas pruebas necesarias para vigilar la calidad y los resultados del experimento no necesariamente se requieren para vigilar el tratamiento. El costo debe identificarse claramente para evitar sobrepasar los presupuestos del sistema de salud. La transparencia de los conflictos y de los mecanismos financieros ayudarán mucho para prevenir fraudes y prácticas poco éticas en la investigación.

Sobre la naturaleza y calidad de la investigación

Un experimento se define como “...un estudio de causa-efecto planificado en el cual la acción de una maniobra en particular es contrastada con los resultados de una maniobra comparativa o de control”(18). En la investigación médica, un experimento podría clasificarse dentro de un espectro que varía desde la “investigación pura” de investigación no terapéutica sin beneficio alguno para el sujeto o para una clase, a la “terapia pura” donde las metas son claras y el medio, o sea la terapia, es bien conocida y generalmente aceptada(19). La línea divisoria puede ser borrosa debido al aislamiento y la falta de controles como podría suceder en instituciones totalitarias. Por ejemplo, las terapias no

probadas como las intervenciones psicológicas han sido usadas en las prisiones cuando los objetivos o los riesgos de la intervención no se conocen muy bien(20). Por otro lado, la responsabilidad podría también caer directamente sobre los hombros del investigador, quien debería haber estado más al tanto. El caso Stanley(21) sobre el uso de LSD-25 por la CIA en los Estados Unidos y los experimentos de Ewen Cameron con “depatterning” en Canadá, a principios de los años sesenta en Montreal, son ejemplos flagrantes de la confusión de objetivos y la falta de atención por los efectos que una sustancia desconocida pudiera haber tenido sobre los sujetos(22). Los fines de la intervención como tratamiento o investigación y si la intervención es aceptada por la comunidad clínica en general como una forma de terapia, deben ser claramente entendidos por todos los afectados y discutidos claramente con el paciente, o sujeto de la investigación. La confusión sobre los fines de la terapia y si algunas intervenciones son terapéuticas o están aún bajo investigación deben ser tópicos para que un comité de ética decida sobre una base objetiva y no ser dejados en manos del investigador.

En un documento ahora reemplazado por normas más recientes, el Consejo de Investigación Médica de Canadá planteó que para ser ética una investigación debe ser científicamente sólida, a fin de “observar que la integridad del método científico forme parte de la ética de la investigación”(23). Se requieren tres puntos para preservar la integridad de la calidad científica de una investigación: 1) Que sea conducida por una persona “científicamente capacitada”, 2) Que se debe ajustar a los principios científicos generalmente aceptados, y 3) Que se debe basar en el conocimiento previo tanto del problema a investigarse como de la naturaleza y riesgos de la intervención. No obstante, aunque los experimentos deben ser científicamente sólidos para ser éticos, lo opuesto no siempre es cierto, ya que un experimento puede ser perfectamente sólido científicamente, pero totalmente poco ético y moralmente censurable. Esto está contenido en la Declaración de Helsinki, que dice “el interés de la ciencia y la sociedad nunca debe tomar precedencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto”(4).

Valor agregado

Las investigaciones deben aumentar el valor del conocimiento de una condición particular. La importancia de la investigación en función a las ganancias a obtenerse por los resultados debe ser equivalente a los riesgos y malestares que deberán soportar los sujetos. En el caso de poblaciones vulnerables, y más especialmente si el sujeto es incompetente, la investigación debe estar relacionada con la condición que afecta al sujeto de la clase a la cual pertenece el sujeto. Esta protección está de acuerdo con las advertencias del Belmont Report de que los sujetos se seleccionen por razones directamente relacionadas con el problema en estudio y no “sencillamente debido a su fácil disponibilidad, su posición comprometida, o su fácil manejo”(24).

Sobre los riesgos

El proceso de investigación es aventurarse en lo desconocido y explorar nuevos conocimientos potenciales. Como en cualquier otra aventura y exploración, la investigación conlleva riesgos. En la medida que sea posible, esos riesgos deben ser identificados con

bastante antelación y categorizados de alguna manera de acuerdo a su severidad y probabilidades de materialización y en qué circunstancia es más probable que se materialicen. La obligación de maximizar los beneficios y de reducir al mínimo los perjuicios, como se entiende en el principio de beneficencia, incluye también la identificación y prevención de los riesgos antes de comenzar el experimento, durante la conducción del experimento y después de terminado el experimento en caso de que se desarrollen efectos adversos retardados. Esto es mucho más importante en el caso de personas pertenecientes a una población vulnerable, ya que algunas de ellas pudieran no tener los recursos, o medios logísticos, que permitan al investigador saber las dificultades que surjan a partir del experimento. Así, el investigador tiene como obligación positiva el reducir al mínimo los riesgos antes, durante y después de finalizar el experimento. Esta obligación comprende:

- Evaluar los riesgos potenciales y prevenir los riesgos innecesarios.
- Abstenerse de realizar el experimento cuando haya la creencia o priori de que pudiera causar la muerte o una lesión discapacitadora.
- Hacer los preparativos necesarios para proteger a los sujetos contra cualquier posibilidad de lesiones, discapacidad o muerte.
- Proporcionar apoyo constante durante todo el experimento, vigilando las complicaciones inesperadas, y cumpliendo con obtener el consentimiento o asentimiento del sujeto, como lo requieran los cambios de circunstancias.
- Cancelar el experimento si hay causa probable para creer que pudieran ocurrir lesiones, discapacidad o muerte del sujeto.
- Brindar tratamiento complementario de apoyo a aquellos sujetos que así lo requieran(9, p. 364).

Siempre hay problemas e incertidumbres en la evaluación de riesgos. Primero, los investigadores deben comprender que la ausencia de riesgos objetivos no significa necesariamente que el sujeto no experimentará una sensación subjetiva de vulnerabilidad y amenaza al comenzar el experimento. Por lo tanto, el investigador tiene la obligación de explicar los riesgos al sujeto en términos que sean claramente comprensibles de acuerdo con las limitaciones del sujeto. Para ello, los investigadores podrían explicar los riesgos comparándolos a una situación conocida en vez de hacer afirmaciones categóricas sobre qué esperar de la intervención. También podrían presentarse riesgos en forma actuarial como ser la proporción de personas en las cuales el riesgo se ha materializado y si los riesgos son mínimos o más que mínimos. Aunque existe controversia sobre la definición de riesgo mínimo, comúnmente se sigue la proporcionada por el DHHS en los Estados Unidos:

Riesgo mínimo significa que la probabilidad y magnitud del daño o malestar previsto en la investigación no son mayores en sí mismos que aquellos comúnmente encontrados en la vida cotidiana o durante el desempeño de exámenes o pruebas físicas o psicológicas de rutina(25).

Al final, el investigador primero tiene que balancear los riesgos potenciales y beneficios para el sujeto, luego para la clase a la cual pertenece el sujeto y, finalmente, para la sociedad. Como se menciona en la Declaración de Helsinki: “La investigación biomédica con sujetos humanos no puede ser legítimamente realizada a menos que la

importancia del objetivo sea proporcional al riesgo inherente para el sujeto”. Dado que los riesgos podrían materializarse en cualquier momento durante el experimento, el investigador tiene que estar preparado para vigilar los cambios en la predisposición del sujeto de seguir participando en el estudio. Los sujetos retienen el derecho de retirarse en cualquier momento durante el experimento sin temor por otro tipo de repercusiones en sus programas de tratamiento. Este es un motivo de principal preocupación en los ensayos clínicos que proporcionan medicamentos nuevos a los sujetos y donde la disponibilidad del tratamiento está de alguna manera relacionada con su participación. El costo de medicamentos nuevos por lo general está lejos del alcance monetario de muchas personas, especialmente de aquellas que pertenecen a poblaciones vulnerables, como los enfermos mentales. En estos casos, el investigador debe esforzarse para organizar las necesidades de tratamiento de los sujetos independientemente de los arreglos financieros y de la inducción de medicamentos gratis que se encuentran en los protocolos de investigación. Los investigadores también deben tener cuidado de no exceder la investigación en ciertos grupos de pacientes sólo porque la base de población no es adecuada para tener un banco más grande de donde elegir los sujetos.

Más específicamente, sobre los pacientes mentales, la Comisión Asesora Nacional en Bioética del Presidente recientemente recomendó que las REB hicieran un escrutinio intensificado de los “estudios que están diseñados para provocar síntomas, para retirar rápidamente a los sujetos de las terapias, para usar controles de placebo, o para exponer a los sujetos de algún otro tipo de riesgo que quizá fuera inapropiado” (26). En general, y lo que es más importante, debe aplicarse el principio del equilibrio clínico (“*equipoise*”), que las intervenciones a prueba no deben ser diferentes en términos de balance entre daños y beneficios(27).

Normas y declaraciones

Como ya se ha mencionado, por ahora, cada organización profesional y muchas comisiones gubernamentales han producido normas o declaraciones para un mejor manejo y control de la investigación biomédica. Con tanto escrito y predicado sobre el tema durante los últimos cincuenta años, ¿por qué hay la necesidad aún de seguir creando y refinando tales normas y produciendo constantemente más declaraciones? ¿Por qué los ya no nuevos, y ahora obligatorios, REB han fracasado en evitar que sucedieran escándalos en la investigación?

Se pueden adelantar tres razones para comprender la formulación constante de nuevas normas. Primero, el descubrimiento de nuevas tecnologías que traen nuevos retos a la consideración ética y que requieren reglamentos adicionales debido a las probables repercusiones en los humanos, como en el caso de la donación, o el uso de células originarias. Segundo, las nuevas realidades políticas y sociales producen nuevos retos éticos que deberían ser identificados y estudiados debido a su probable repercusión particularmente en las poblaciones vulnerables, tales como la eutanasia, la tortura o la pena de muerte. Tercero, se necesitan mejores normas para controlar la calidad ética de los investigadores. Sin embargo, aunque las dos primeras razones son absolutamente válidas, pudiera ser que las normas y declaraciones no hacen mucho bien según podría inferirse apresuradamente del

gran número de prácticas poco éticas de investigación que continúan apareciendo regularmente aún en la prensa pública. Tales prácticas incluyen maltrato y aprovechamiento de los sujetos, fraude, engaño, transacciones financieras dudosas y escándalos en la investigación. Estos escándalos, como lo indica la advertencia de la comisión parlamentaria en Suecia, amenazan con desacreditar toda la estructura científica y a desencadenar una reacción negativa pública contra la investigación.

Los cuerpos directivos y los organismos donantes pueden estar bajo la falsa ilusión de que más y mejores reglamentos y normas resolverán la situación. En realidad, puede que ésta no sea la solución, porque el problema no reside en que los Comités de Ética de Investigación no estén haciendo un buen trabajo al examinar los protocolos, o que los investigadores no conozcan las reglas. Los problemas pueden residir no en la presentación de los protocolos para examen y aprobación, sino en la aplicación de las normas, durante y hasta la conclusión de la realización del estudio. Por lo general, la evaluación se hace a principios del proyecto, pero sólo se requiere un informe superficial según avanza el proyecto. No obstante, la mayoría de los escándalos salen a la superficie una vez que el proyecto está en curso, sugiriendo de esta manera que el monitoreo pudiera ser inadecuado. Puede ser, entonces, que los investigadores, que se supone sean los que vigilan sus propios estudios e informen al REB sus inquietudes o dificultades, conozcan las reglas pero no las apliquen cuando se presenta alguna situación durante el desarrollo del proyecto. Si tal es el caso, la vigilancia de los proyectos de investigación se está colocando en un punto equivocado del proceso y en manos equivocadas. Como el famoso zorro que cuidaba el gallinero, los investigadores presionados por conflictos de intereses pueden colocar sus propias necesidades por encima de la protección de los sujetos de la investigación y las buenas prácticas éticas. Visitas inesperadas a los centros de investigación para realizar un examen total de los datos y el trato a los sujetos puede ser la única alternativa para asegurar que se cumplan las normas adecuadamente. Éste, sin embargo, es un asunto que las normas y reglamentos no han abordado y que, en realidad, han evitado adrede. Las últimas Normas Triconsejo en el Canadá, por ejemplo, estipulan que, más allá de escrutar los informes, los REB “no deberían normalmente realizar una revisión ética continua” (23, p. 9). Sin duda alguna, la preocupación por no aumentar la burocracia de las actividades de investigación y consideraciones sobre recursos humanos y financieros son quizás el factor que impide a los REB llevar a cabo esta función. El costo, sin embargo, será el sufrimiento futuro de los sujetos de la investigación a manos de investigadores inescrupulosos, y más descrédito a la ciencia.

La cuestión de la frecuencia con que ocurren los escándalos en investigación surge como antítesis a las observaciones anteriores y como corolario final al tema de control de la investigación. Aunque pareciera que los escándalos proliferan, su frecuencia real, en el contexto de toda la investigación que se lleva a cabo en un tiempo dado, no se conoce. No hay epidemiología de la incidencia de fraude en la investigación, maltrato de los sujetos, mal uso de los resultados, alteración de los datos, mal manejo financiero. Lo que se conoce pudiera ser apenas la punta del iceberg, pero considerando la explosión de investigación biomédica, el fraude y el mal manejo pudieran ser ínfimos. Una triste crítica de esta situación, por lo tanto, es que mientras la validez científica es el *sine qua non* de un estudio ético, los REB que con todo derecho han forzado la cubierta ética, carecen de la ciencia para probar la frecuencia de las transgresiones.

Referencias

1. Aziz Ph. *Doctors of Death*. Geneva: Ferni Publishers; 1976.
2. Reichsgesundheitsamt, Deutsches Reich, 1931. "Reichlinien für neuartige Heilbehandlung und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen. *Reichsgesundheitsblatt* 6 (55th. Yr.) Berlin.
3. U.S. v. Karl Brandt et al. Trials of war Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under *Control Council Law* N° 10 (October 1946-April 1949).
4. *World Medical Association. 18th World Medical Assembly, Helsinki, June 1964*. Declaration of Helsinki.
5. Queensland Law Reform Commission. *Assisted and Substituted Decisions: Decision-making by and for People with a Decision-Making Disability*. Brisbane: Q.L.R.C.; 1996.
6. CIOMS *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; 1993.
7. The Law Commission. *Mentally-Incapacitated and Other Vulnerable Adults: Public Law Protection* (Consultation Paper N° 130). London: HMSO; 1993: at para. 2.29.
8. Weisstub DN, Arboleda-Florez J, Tomossy G. Establishing the Boundaries of Ethically Permissible Research with Vulnerable Populations. In: Weisstub DN. *Research on Human Subjects*. Oxford: Elsevier (Pergamon); 1998: 357.
9. Goldzieher S, et al. A Placebo Controlled Double-Blind, Cross-Over Investigation of Side Effects Attributed to all Contraceptives. *Journal of Fertility and Sterility* 1977; 22: 609.
10. Schuchman M. Beware Clinical Trials *The Globe and Mail* 1999 (Health Page, February 9).
11. Holley H, Arboleda-Florez J. Hypernomia and Self-Destructiveness in Penal Settings. *International Journal of Law And Psychiatry* 1988; 11: 167-178.
12. Goffman E. *Asylums*. New York: Doubleday Anchor; 1961.
13. Thomasma DC, Pellegrino ED. Medicine, Science, Self-Interest: Value Sets in Conflict in Human Experimentation. In: Weisstub DN. *Research on Human Subjects*. Oxford: Elsevier (Pergamon); 1998: Preface page xxiv.
14. The New Mexican. *Drug-treatment experiments come under fire*, page A-2, Tuesday, April 20, 1999.
15. Research Shutdown Roils Los Angeles VA. *Science* 1999; 284(5411): 18-21.
16. Sweden Considers More Oversight of Research. *Science* 1999; 283(5409):1829.
17. World Psychiatric Association. *Declaration of Madrid*. X World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996.

18. Feinstein AD. *Clinical Epidemiology - The Architecture of Clinical Research*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985: 17.
19. Somerville MA. Therapeutic and Non-Therapeutic Medical Procedures - What are the Distinctions? *Health Law in Canada* 1981; 2(85): 88-89.
20. Arboleda-Florez J. Ethical Issues Regarding Research on Prisoners. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology* 1991; 35: 1-5.
21. U.S v. Stanley, 107 U.S. 3054 (1987).
22. Weisstub DN. The Ethical Parameters on Experimentation. In: Weisstub DN. *Research on Human Subjects*. Oxford: Elsevier (Pergamon); 1998.
23. Medical Research Council of Canada. *Guidelines on Research Involving Human Subjects*. Ottawa: Supply and Services Canada; 1987.
24. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research. *The Belmont Report: Ethical Principles for the Protection of Human Subjects in Research*. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office; 1978.
25. DHHS, U.S. Government. 1991; 45 C.F.R. 46, Para. 46.102 (I).
26. Report of the National Bioethics Advisory Commission. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.bioethics.gov> Acceso en marzo de 2003.
27. Medical Research Council, Natural Sciences and Engineering Research Council, Social Sciences and Humanities Research Council. Tri-Council Policy Statement: *Ethical Conduct for Research Involving Humans*. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.nserc.ca/programs/ethics/english/policy.htm> Acceso en marzo de 2003.

BIOÉTICA DE LA EXPERIMENTACIÓN HUMANA
EXPERIENCIA DE LA ESCUELA LATINOAMERICANA DE BIOÉTICA
(ELABE)

José Alberto Mainetti

Introducción

Esta presentación se articula en tres perspectivas sobre la ética de la experimentación humana: histórica, teórica y pragmática. La historia se refiere al origen y desarrollo, pero también a la genealogía o legitimidad de la bioética en relación con el capítulo fundamental de la investigación con seres humanos. La teoría apunta al blanco móvil de los principios, reglas y controles morales de la experimentación humana en el escenario posmoderno. La práctica releva las instituciones bioéticas normalizadoras de la investigación involucrando sujetos humanos. Por último, de nuestra experiencia se extraen algunas conclusiones y recomendaciones generales.

Experimentación humana y genealogía de la bioética: la crisis bioética

“Pólemos es el padre de todas las cosas”: la vieja fórmula de Heráclito (Fr. 53, DK) se verifica también con la historia de los derechos humanos y la ética médica en el siglo XX(1). Al día siguiente del término de la Segunda Guerra Mundial -que fue la mayor crisis vital y moral de la humanidad- nacen las instituciones y documentos internacionales a fin de proteger y regular los valores humanos y las normas de la medicina. Así, por un lado, la creación de las Naciones Unidas y su Declaración Universal de los Derechos del Hombre (1948); por otro lado, la constitución de la Asociación Médica Mundial y su Código Internacional de Ética Médica (1949). Pero este doble movimiento, con su múltiple expresión organizacional y textual a lo largo de la segunda mitad del siglo, se articula desde su origen y comienzo en el Juicio de Nuremberg, que sanciona literalmente la crisis (en gr. “juicio” y “separación”) de la ética médica y los derechos del hombre. Corolario normativo del Juicio, el Código de Nuremberg (1947) postula 10 reglas para proteger la libertad y la dignidad de las personas de cara a las tentaciones, a los abusos y a las perversiones de la experimentación biomédica *in anima nobile*. Es el texto fundacional del “giro bioético” en la ética médica y los derechos humanos, fuente de inspiración contemporánea de la una y de los otros. Nuremberg revela el punto de inflexión histórica en que los derechos humanos se biomedicalizan -orientándose a los problemas éticos suscitados por la ciencia y la técnica- y la ética médica se liberaliza, reaccionando al paternalismo tradicional con el respeto a la autonomía de los pacientes.

A partir de la Segunda Guerra Mundial se rompe la armonía entre derechos humanos y tecnociencia que caracterizó al humanismo progresista moderno, pues desde entonces el poder tecnocientífico toma prioridad respecto del poder político. Si la Física perdió su inocencia con la bomba nuclear que puso fin a la contienda, la Biología también empezaba a perder la suya con la razón eugenésica y la experimentación bárbara del régimen nazi. La medicina “sin humanidad” o “alienada” del holocausto no fue sólo una perversión política o del Estado, sino también un signo de la violencia manipuladora de una tecnociencia biomédica que se revelaría capaz de modificar la naturaleza cósmica (biosfera) y la naturaleza humana, amenazando la libertad y dignidad del hombre. Bioética es el nombre de esa ética de la vida en el entredicho del progreso tecnocientífico, polarizado por una visión mesiánica y otra apocalíptica del mismo.

Coincidentemente, la bioética como nueva ética médica se inscribe en el movimiento general de los derechos humanos tras la Segunda Guerra Mundial, movimiento que se traduce durante los años 60 en la sociedad norteamericana por una reivindicación de los valores de individualidad, libertad y autonomía. Este nuevo lenguaje es, entre otras cosas, también una reacción frente al avance del poder biomédico, según testimonian los derechos del paciente, que invierten los términos del código profesional. No por azar la fórmula de la bioética norteamericana -*bios* tecnocientífico y *ethos* liberal- se vuelve explosiva a propósito de la investigación con seres humanos, de cuya normativa surge el modelo disciplinario de los principios (beneficencia, autonomía y justicia)(2).

En suma, un capítulo fundamental de la Bioética -y uno de los motivos principales en el origen histórico del movimiento- lo constituye la investigación científica que involucra seres humanos. La investigación de hoy es la medicina de mañana y aquella no puede concebirse sin el “recurso” humano. Pero de su necesidad no se desprende sin más su justificación moral, sobre todo porque la ética médica ha estado tradicionalmente centrada en el bien o interés del paciente y limitada por el principio *primum non nocere*. La ética de la investigación humana se mueve así entre el valor del progreso de la ciencia y el valor de la protección de las personas involucradas en aquella(3).

La condición posbioética: Pigmalión, Narciso y Knock

La bioética como disciplina se ha basado históricamente en el modelo normativo de los Principios. Principismo o principialismo es un desarrollo filosófico racional, deductivo, ejemplificado por el texto fundacional de Beauchamp y Childress, que da un lugar central en la deliberación y justificación morales a un cuarteto de principios: Beneficencia y No-maleficencia, Autonomía y Justicia -la llamada “Georgetown Mantra” (la “letanía de Georgetown”)-. Pero una lectura posmoderna del discurso principista revela el “complejo bioético” de la medicina actual. Complejo en el sentido genérico, porque se trata de tres (o cuatro) principios diversos y entre sí conflictivos, lo cual puede figurarse en una relación no lineal sino triangular con tres vértices, en los cuales se inscriben respectivamente los protagonistas del drama de la enfermedad: el médico, el paciente y la sociedad. Mas, también se trata de un complejo en el sentido específico o psicológico, porque detrás de cada principio y su protagonista respectivo hay una narrativa de la actual medicina con el correspondiente sujeto, trama y moraleja. Tres narrativas -Pigmalión, Narciso y Knock-

encarnan los principios de la bioética -beneficencia (y nomaleficencia), autonomía y justicia- en el escenario posmoderno¹.

La primera es Pigmalión, el escultor chipriota que da vida a la estatua salida de sus manos; la segunda es Narciso, el bello adolescente que sucumbe a la contemplación de su propia imagen espectacular; la tercera es Knock, el personaje dramático que con su fanatismo profesional realiza la medicalización de la vida. Pigmalión, Narciso y Knock identifican nuestra cultura posmoderna y dentro de ésta definen la trama moral de la presente medicina.

El “complejo bioético” de los principios es la respuesta disciplinaria a las transformaciones tecnocientíficas, sociales y políticas de la actual medicina, cuya realización moral enfrenta el desafío de la ambivalente beneficencia y no-maleficencia de Pigmalión, la supuesta autonomía de Narciso y la sospechosa justicia de Knock. El complejo bioético puede extenderse a toda nuestra cultura, donde la medicina ocupa un lugar central y constituye un factor de universalización de la ética, por su construcción de un discurso moral propio y con pretensiones a la validez universal. La bioética vendría a ser así un diagnóstico y un tratamiento de nuestro tiempo, como respuesta médica y moral al desafío de tres formas culturales contemporáneas que configuran el complejo bioético, a la vez pigmaliónico, narcisista y knockista.

Pigmalionismo tecnocientífico define el cambio de naturaleza de la ciencia y de la técnica cuando Prometeo liberado se vuelve Pigmalión antropoplasta, la acción humana no ya orientada a la transformación de la realidad cósmica, sino hacia el hombre mismo como objeto de esa voluntad y capacidad transformadoras. La medicina del deseo, que no se contenta con el cuerpo humano normal, ha sacado a Narciso del espejo para remodelar la naturaleza humana o recrear al hombre, en vías de nuevas formas de nacer, procrear y morir.

Narcisismo individualista describe al sujeto replegado sobre sí mismo como valor supremo respecto de la sociedad, cuando se desfondan los discursos globalizantes en el seno de una modernidad que rechaza lo trascendente y los finalismos. Para la cultura del narcisismo, culto del cuerpo y de la calidad de vida, nueva fase en la historia del individualismo occidental, sólo cuenta el individuo en su autosuficiencia existencial y legitimidad hedonista. El paciente es ese natural narciso cultivado por el facilitista *caveat emptor* del consumismo.

Knockismo economicista caracteriza la era del mercado tras la crisis del Estado benefactor, cuando el nuevo orden económico liberal globalizado impone la competencia, la eficiencia y la sostenibilidad. El costo de la atención se alza virtualmente fuera de control y desafía la tradición que aboga por los intereses del paciente sin tener en cuenta el gasto, conforme al popular dicho de que “la salud no tiene precio”. Hoy parece cumplirse lo que Goethe proféticamente temía: “También yo comparto ese amor al progreso; pero a la vez temo que la humanidad llegue a una situación en la cual cada hombre tenga que ser el enfermero de otro hombre”².

¹ Mainetti JA. El complejo bioético: Pigmalión, Narciso y Knock. *Acta psiquiátrica y psicológica latinoamericana* 1999; 45(2) (en prensa).

² Carta a Carlota von Stein en la que el autor del Fausto comenta el optimismo progresista de Herder (cit. Lain Entralgo P. *Antropología Médica*. Barcelona: Salvat; 1984: 453).

La investigación involucrando sujetos humanos se desarrolló con una serie de principios éticos, códigos y regulaciones que internacionalmente han evolucionado a lo largo de los últimos cincuenta años. El Código de Nuremberg es el prototipo de tales códigos e introduce el esencial instrumento del consentimiento voluntario; Helsinki I y II aportan a los protocolos de investigación la figura de los comités de revisión ética, que muchos países han incorporado a la legislación para garantizar el cumplimiento de los estándares éticos internacionales, como los contenidos en las “Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos” (OMS/CIOMS, 1982 y 1993).

Además del consentimiento libre e informado y una favorable razón riesgo-beneficio -que pueden considerarse las normas invariantes en la materia- dichos códigos imponen requisitos variables en la aplicación de los principios bioéticos a la experimentación humana. Actualmente toda la ética investigativa se encuentra en revisión de sus fundamentos con vistas a una futura agenda común internacional. En este contexto cabe especular sobre la paradigmática expresión que tendría en la investigación con seres humanos el complejo bioético de la cultura posmoderna. A título ilustrativo valga registrar algunos ejemplos sobre el sesgo pigmaliónico del principio de beneficencia y no-maleficencia, el sesgo narcisista del principio de autonomía y el sesgo knockista del principio de justicia en materia de investigación con seres humanos.

En los últimos años asistimos a un colosal avance de la investigación biomédica sobre la “naturaleza” humana: Proyecto Genoma Humano, tecnología genética, reproducción asistida, investigación embrionaria, donación. Todas estas intervenciones “demiúrgicas” sobre la somatología humana plantean interrogantes que exceden el marco consecuencialista del cálculo beneficio-no maleficio, y por otra parte alientan una investigación médica innovadora (o nuevas prácticas no validadas, en la terminología de Levine) que tropiezan con dificultades para cumplir los requerimientos científicos y éticos convencionales. Esto es debido a las incertidumbres inherentes a la racionalidad estimativa de la seguridad y eficacia en cualquier nuevo avance. Pero estas dificultades son especialmente problemáticas en aquellos casos en los cuales el terreno científico está en el trance de un “cambio de paradigma” en el sentido de Kuhn. La imagen de la ciencia médica que informa la mentalidad de los diversos códigos de investigación, así como a muchos comités de revisión institucional (IRB), es enteramente una visión positivista y gradualista de la ciencia y la experimentación médicas. La interpretación pospositivista del progreso científico plantea dificultades para establecer una base común sobre la cual juzgar los méritos de las noveles teorías, incluyendo aquellas con aplicación clínica³.

También el sesgo individualista o narcisista de la sociedad posmoderna se advierte en el principio de respeto a la autonomía aplicado a la investigación científica en seres

³ Schaffner KF. Ethical considerations in human investigation involving paradigm shifts: organ transplantation in the 1990s. *A Review of Human Subject Research* 1997; 19 (6): 5-9. El autor examina el novel programa de investigación en trasplante de órganos desarrollado por el Dr. Thomas Starzl que se basa en el cambio desde el ampliamente aceptado “paradigma de un solo sentido” (“one-way paradigm”) hacia el “paradigma de dos sentidos” (“two-way paradigm”) de la respuesta de rechazo inmune, y especula sobre un posible conflicto análogo de paradigmas en la terapia génica, donde el simplista modelo ingenieril “one gene, one disorder” daría paso a otro “many-many”.

humanos, que se ha deslizado de los originarios códigos orientados al derecho de protección de las personas involucradas en la experimentación, instrumentando el consentimiento informado, hacia las actuales directivas que están configurando un derecho de disposición de los pacientes al acceso y no discriminación en los beneficios terapéuticos de ensayos clínicos. Efectivamente, la administración de nuevas drogas experimentales, que se ha generalizado a partir de la crisis global del SIDA, involucra no sólo el derecho de los pacientes a evitar posibles efectos adversos, sino también el derecho de los mismos a recursos que pueden prolongar o salvar sus vidas. Otra muestra del sesgo individualista en la experimentación científica es el tema de los incentivos en la misma, vale decir el pago a la gente que participa en las investigaciones. El argumento a favor de la investigación crematísticamente inducida es naturalmente el principio de la autonomía del individuo. Pero el contraargumento es la obligación social de garantizar la seguridad de los individuos y la equidad entre los mismos. Los incentivos a la investigación alientan a las personas a exponerse a riesgos de daños, tanto mayores para el insolvente, y no es justo para éste la sobrecarga de dichos riesgos ofreciéndole un atractivo económico, especialmente cuando los beneficios potenciales son para otros(4,5).

Por último la industria de la salud, en la que la investigación científica representa la quimera del oro, y la carrera de contención de costos sanitarios imprimen al principio de justicia -el tercero excluido frecuentemente del complejo bioético- un sesgo economicista de justicia social o distributiva entre los sujetos o poblaciones sometidos a la experimentación, en especial los países en desarrollo. El problema de la justicia en la investigación se formula así: ¿Quién debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir sus perjuicios? La respuesta a esta interrogante se ha basado en la selección de los sujetos humanos para la experimentación y goce de los beneficios producidos por la misma, comprobándose que no siempre se cumple que quienes asumen las cargas de una investigación tengan acceso a sus beneficios. La interpretación o concepción de la justicia, incluyendo las obligaciones impuestas por los principios de la justicia internacional, juega entonces ahora un rol fundamental para la apropiada protección de los sujetos humanos en la investigación biomédica universalizada. Buen ejemplo es la reciente controversia acerca de ensayos de patrocinio norteamericano para prevenir la transmisión materno-fetal de la infección por HIV en los países en desarrollo de Asia y África⁴.

En suma, el complejo bioético de la cultura posmoderna se ha globalizado en la investigación colaborativa internacional, que es decisiva para desarrollar tratamientos de enfermedades y desórdenes causantes de mayor sufrimiento y muerte a mucha gente a lo largo y a lo ancho del planeta. El SIDA, la malaria, la disentería, afecciones nutricionales y de deficiencia vitamínica, gran número de enfermedades infecciosas, muchos aspectos de salud pública y los efectos en humanos de la exposición radiactiva, son todos temas bajo el estudio de equipos de investigadores multinacionales(6). Como resultado de la expansión de la investigación clínica colaborativa internacional, creciente atención se focaliza en la protección de los sujetos humanos de investigación. Este interés ha sido estimulado, en

⁴ Emanuel EJ. A world of research subject. *The Hastings Center Report* 1998; 28(6): 25-48. Parte de la presente controversia sobre los estudios de transmisión materno-fetal del HIV tiene que ver con el objetivo de reducir costos del tratamiento con AZT y la interpretación de la norma (contenida en la segunda sección de la Declaración de Helsinki) que asegura la terapia "mejor probada" a los pacientes sometidos a estudios médicos, incluyendo aquéllos del grupo de control.

parte, por un general acuerdo entre los investigadores, eticistas, sanitarios y otros profesionales de que no es ético conducir investigaciones, tales como ensayos de vacunas y drogas en países subdesarrollados sólo porque aquéllas resultan más baratas y fáciles de llevar a cabo (por ejemplo, menor información por parte de los candidatos, menos controles o inexistencia de los mismos en la investigación sobre el terreno). En consecuencia, un esfuerzo internacional ha realizado la CIOMS en colaboración con la OMS, para producir directivas éticas aplicables a la conducta de la investigación que involucra sujetos humanos en países con diversas tradiciones culturales, religiosas, sociales y legales(7).

El relativismo posmoderno de la ética alcanza así a la investigación con seres humanos, cuyo desafío implica negociaciones de eficacia y reducción de costos aun en los países desarrollados. Se torna necesario entonces aplicar los estándares internacionales con criterios adecuados a las modalidades culturales de cada comunidad. Los estándares norteamericanos del consentimiento, por ejemplo, no pueden ser fácilmente implementados en las condiciones sociales de los países en desarrollo, sobre todo en poblaciones analfabetas en las que suscribir un consentimiento se mira con recelo(8).

Desarrollo institucional de la ética en investigación humana: situación argentina

El interés por la ética de la investigación humana está en el origen de la historia oficial de la bioética latinoamericana que culminara en el Programa Regional de Bioética de la OPS. Según Drane(9): Las regulaciones del gobierno norteamericano para la investigación humana fueron decisivas en el desarrollo de la bioética en Iberoamérica. Los mismos conceptos y normas que ocuparon la literatura bioética en los Estados Unidos fueron aplicados a los proyectos de investigación sustentados con fondos del Gobierno de los Estados Unidos y llevados a cabo en personas de Iberoamérica y de países del Caribe. Con el objeto de obtener el permiso para dichos proyectos de investigación en Latinoamérica, las organizaciones internacionales tuvieron que ofrecer la seguridad de que las normas éticas del gobierno de Estados Unidos se cumplieran y los seres humanos fueran tratados con el respeto de tales. Este requisito llevó a que la OPS se involucrara en la ética médica y explica el apoyo que aquélla da hoy a los esfuerzos por avanzar en el desarrollo de la disciplina en Latinoamérica.

La investigación biomédica en América Latina carece en general de un adecuado marco normativo y de seguros mecanismos de control. En esta situación muchas investigaciones biomédicas faltan a la corrección técnica y a la rectitud moral de la experimentación en sujetos humanos, pues una buena investigación es requisito de una investigación buena, la inconsistencia científica es *ipso facto* inmoral, no-ética; de modo que aquéllas carecen a menudo de validez científica y violan derechos de los pacientes (por ejemplo, el consentimiento y la confidencialidad), llevándose a cabo más por intereses crematísticos (promover la venta de drogas, por ejemplo) que por la motivación en el avance del conocimiento mismo. La investigación regional es una necesidad en el progreso de los países, y para aquellos en desarrollo el interés reside en crear condiciones para la propia investigación y atraer proyectos de cooperación de otros gobiernos, universidades y empresas farmacéuticas. Pero a las ventajas científicas y económicas de la investigación internacional deben restarse también sus riesgos, como investigaciones no relacionadas

con los problemas de salud del país y atraídas por la falta de regulación local, cuya consecuencia es una doble explotación, económica y humana(10, 11).

Esta situación ha empezado a cambiar en los últimos años con la penetración del movimiento bioético mundial y su institucionalización académica (centros de investigación y enseñanza), asistencial (comités de ética de la salud, clínicos y de investigación) y política (normativas y legislación sobre la materia) en toda América Latina. En la Argentina, el Instituto de Humanidades Médicas y la Escuela Latinoamericana de Bioética de la Fundación Mainetti han sido pioneros de la disciplina y desde sus comienzos prestaron especial atención al capítulo de la investigación en seres humanos, publicando algunos estudios sobre el tema, incorporando éste sistemáticamente al programa de educación en bioética, formando recursos humanos para los comités de ética de la investigación y estableciendo redes de los mismos, evaluando protocolos de investigación y asesorando a los poderes públicos en la legislación respectiva(12-14).

La ley 11.044/90 de la Provincia de Buenos Aires sobre Protección a las Personas que Participan en Investigación Científica, cuyo proyecto fuera presentado y discutido en la ELABE, es la primera del género en Argentina y ha servido de base a la ley nacional en la materia, marcando un hito en el derecho comparado latinoamericano. El nuevo ordenamiento normativo sanciona los tres (o cuatro) principios de la bioética, incorpora el consentimiento informado e implementa los comités de ética de la investigación. La ley 11.044 constituye un primer paso importante hacia una cultura bioética en nuestro país, una moral civil del bienestar, la libertad y la justicia estimulada por el progreso biomédico y la responsabilidad científica. La constitución de los comités de ética implica formar recursos humanos para la evaluación científica y moral de la investigación, personas familiarizadas con la ciencia y su metodología, al mismo tiempo que sensibles a las normas éticas universales y a las modulaciones de éstas aplicadas a una cultura en particular. El inicio académico, profesional y político de la bioética tiene en la presente ley una llave para abrir muchos cerrojos.

Conclusión y recomendaciones

La ética de la investigación humana constituye una trama compleja de historia, teoría y práctica en el globalizado y cambiante mundo finisecular. La investigación biomédica en seres humanos es un asunto delicado, polémico y siempre en cuestión, pero cuya importancia está fuera de toda duda razonable(15). En los últimos tiempos los países en desarrollo se vienen transformando en un mundo de elección para sujetos de investigaciones, en virtud de las patologías regionales, los menores costos y las laxas regulaciones o controles respecto de los países centrales. El incremento de proyectos internacionales de investigación en América Latina y el Caribe representa potenciales utilidades tanto para los países promotores como para aquellos receptores; para estos últimos, en particular, transferencia tecnológica, beneficio del progreso de las ciencias médicas y control de enfermedades endémicas.

En la agenda de la investigación internacional para cumplir con la función humanizadora de la ciencia, figura la ética investigativa en sujetos humanos a través de sus

pautas o estándares de pretendida validez universal. Pero validez no significa vigencia, que los principios éticos sean conocidos y aceptados en todas partes por igual. De hecho existen dificultades en la aplicación de los principios elaborados por los países centrales, y es una evidencia, por ejemplo, que resulta inapropiada la visión estrecha de la autonomía y la aplicación rígida del requisito del consentimiento informado más norteamericano en determinadas circunstancias y comunidades(16). Es preciso, entonces, reconocer las diferencias culturales y sobre la base de éstas aplicar los principios, sin renunciar a ellos, en formas más adecuadas al *ethos* particular. Por otra parte, amén de generar las propias normativas de la investigación humana, nuestros países necesitan asumir con seriedad ese desafío y establecer mecanismos coercitivos para hacer cumplir las mismas. Los ministerios de salud regionales tienen una asignatura pendiente en cuanto efectores de las políticas de la OPS.

Más allá del imperialismo y el barbarismo de las éticas, por encima del universalismo y el relativismo de las normas, se impone hoy la cooperación transcultural para construir el nuevo orden de la vida que la bioética postula. La creciente investigación colaborativa internacional -cooperación de equipos de trabajo de los países promotores junto a los receptores, tras objetivos comunes, con responsabilidades y beneficios compartidos- parece hoy la fórmula más eficaz para la transculturación de la ética de la investigación humana, cuyo imperativo de una moral común se concreta en una comunidad moral (contractualista).

En cualquier caso, la investigación científica ya no puede ser hoy aquello de que se quejaba Tolstoi, algo sin sentido porque no da respuesta a nuestro interrogante, el único importante para nosotros: “¿Qué debemos hacer y cómo debemos vivir?”. Por el contrario, la ciencia reafirma ahora su vocación de filosofía práctica y axiológica, la saga del conocimiento como progreso civilizador cooperativo, la cultura de una sabiduría científica contra la barbarie tecnológica del mundo que amenaza la humanidad del hombre.

Referencias

1. Mainetti JA, et al. La médecine au service d'une 'cause': La médecine trahie. Le médecin et la torture en Argentine. en *Journal International de Bioéthique* 1998; 3: 39-55.
2. Mainetti JA. History of Medical Ethics. The Americas. Latin America. En: Reich WT, ed. *Encyclopedia of Bioethics*. Revised Edition. New Cork: Macmillan; 1995.
3. Mainetti JA. Bioética e investigación en salud *Quirón* 1991; 22 (2): 5-11.
4. Wilkinson M, Moore A. Inducement in research. *Bioethics* 1997; 11(5): 373-389.
5. McNeill P. Paying people to participate in research: why not? A response to Wilkinson and Moore. *Bioethics* 1997; 11(5): 390-6.
6. Wichman A, et al. Collaborative research involving human subjects: a survey of researchers using international single project assurances *A Review of Human Subject Research* 1997;19 (1): 1-6.
7. Levine RJ. Validity of consent procedures in technological developing countries. En: Bankowski Z, Howard-Jones N, eds. *Human Experimentation and Medical Ethics: XV CIOMS Round Table Conference, CIOMS Round Table Conferences, 15*. Geneve: Council for International Organizations of Medical Sciences; 1982.
8. Baker R. A theory of international bioethics: multiculturalism, postmodernism, and the bankruptcy of fundamentalism. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1998; 8(3): 201-231.
9. Drane JF. Preparación de un programa de bioética: consideraciones básicas para el Programa Regional de Bioética de la OPS. Santiago- de Chile. *Bioética* 1995; 3: 7-18.
10. La Vertu DS, Linares AM. Principios éticos de la investigación biomédica en seres humanos: aplicación y limitaciones en América Latina y el Caribe. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1990; 108(5-6): 489-498;
11. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337(12): 847-49.
12. Mainetti JA. In search of bioethics: A personal postscript. *The Journal of Medicine and Philosophy* 1996; 21(6): 671-679.
13. Mainetti JA. Bioética: una nueva filosofía de la salud. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1990; 108(5-6): 599-601.
14. Tealdi JC, Mainetti JA. Los comités hospitalarios de ética. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1990; 108(5-6): 431-438.
15. Appelbaun PS. Examining the ethics of human subjects research. Special Issue: Advisory committee on human radiation experiments. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1996; 6(3): 283-87.
16. Levine RJ. *Ethics and regulations of clinical research*. Second edition. New Haven: Yale University Press; 1988.