

INVESTIGACIÓN CON PACIENTES EN CUIDADOS PALIATIVOS: DILEMAS ÉTICOS Y PERCEPCIÓN PÚBLICA SOBRE SU VULNERABILIDAD. ESTUDIO EXPLORATORIO

RESEARCH WITH PATIENTS IN PALLIATIVE CARE: ETHICAL DILEMMAS AND PUBLIC PERCEPTION OF THEIR VULNERABILITY. AN EXPLORATORY STUDY
PESQUISA COM PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS: DILEMAS ÉTICOS E PERCEPÇÃO PÚBLICA SOBRE SUA VULNERABILIDADE. ESTUDO EXPLORATÓRIO

Corina Busso¹
Pilar León-Sanz²

RESUMEN

Los pacientes con enfermedades oncológicas en cuidados paliativos pertenecen a un grupo caracterizado como altamente vulnerable y su inclusión en estudios clínicos presenta diversos problemas éticos. Estudio de corte transversal, analítico; el 82% de las personas consideró ético realizar investigación con pacientes en cuidados paliativos, con el fin de ayudar a otros en el futuro (40%), con la esperanza de mejorar (32%) o por confianza en su médico-investigador (10%). La amplia aceptación para participar en estos estudios de investigación demostraría que los beneficios potenciales excederían a lo meramente terapéutico; el altruismo, la esperanza de mejorar o la percepción de seguir "luchando" son aspectos que se deben tener en cuenta al momento de evaluar el respeto por la autonomía de las personas involucradas.

PALABRAS CLAVE: cuidados paliativos; investigación; enfermedad terminal; ética; vulnerabilidad; altruismo (Fuente: DeCS, Bireme).

DOI: 10.5294/PEBI.2016.20.2.2

PARA CITAR ESTE ARTÍCULO / TO REFERENCE THIS ARTICLE / PARA CITAR ESTE ARTIGO

Busso C, León-Sanz P. Investigación con pacientes en cuidados paliativos: dilemas éticos y percepción pública sobre su vulnerabilidad. Estudio exploratorio. *pers.bioét.* 2016; 20(2): pp. 132-150. DOI: 10.5294/pebi.2016.20.2.2

FECHA DE RECEPCIÓN: 2015-01-05
FECHA DE ENVÍO A PARES: 2015-01-07
FECHA DE APROBACIÓN POR PARES: 2015-09-30
FECHA DE ACEPTACIÓN: 2015-11-18

1 Universidad Austral, Argentina. cbusso@cas.austral.edu.ar

2 Universidad de la Navarra, España. mpleon@unav.es

ABSTRACT

Patients who have an oncological disease and are in palliative care belong to a group that is often characterized as highly vulnerable, and their participation in clinical trials poses a number of ethical problems. This study is cross-sectional and analytic. In all, 82% of those who took part consider it ethical to conduct research with patients in palliative care, either to help other patients in the future (40%), in the hope of gaining some improvement (32%) or due to confidence in the physician-researcher (10%). The wide acceptance to participate in these research studies shows the potential benefits appear to exceed the merely therapeutic ones. Altruism, hoping to improve or the perception of continuing to "fight" the disease are aspects to bear in mind when evaluating respect for the autonomy of the persons involved.

KEYWORDS: Palliative care; research; terminal illness; ethics; vulnerability; altruism (Source: DeCS, Bireme).

RESUMO

Os pacientes com doenças oncológicas em cuidados paliativos pertencem a um grupo frequentemente caracterizado como altamente vulnerável e sua inclusão em estudos clínicos apresenta diversos problemas éticos. Estudo de corte transversal, analítico; 82% das pessoas consideraram ético realizar pesquisa com pessoas em cuidados paliativos, com o fim de ajudar outros pacientes no futuro (40%), com a esperança de melhorar (32%) ou por confiança em seu médico-pesquisador (10%). A ampla aceitação para participar nesses estudos de pesquisa demonstraria que os benefícios potenciais excederiam ao meramente terapêutico; o altruísmo, a esperança de melhorar ou a percepção de continuar "lutando" são aspectos que devem ser levados em consideração no momento de avaliar o respeito pela autonomia das pessoas envolvidas.

PALAVRAS-CHAVE: cuidados paliativos; pesquisa; doença terminal; ética; vulnerabilidade; altruísmo (Fonte: DeCS, Bireme).

INTRODUCCIÓN

La vulnerabilidad habitualmente se refiere a la incapacidad de proteger los propios intereses. Esta vulnerabilidad puede ser por alteraciones cognitivas que dificultan la comprensión adecuada de aquello que se debe decidir o por desventajas en cuanto a educación, acceso a la salud o estado de subordinación, que pueden menoscabar la voluntad.

Los pacientes con enfermedades avanzadas, sin posibilidades de curación, han sido siempre incluidos dentro de lo que se denominan poblaciones vulnerables, y la percepción de que su situación es de vulnerabilidad extrema, probablemente sea una de las causas por las que la investigación que los incluye sea escasa y las medidas terapéuticas y paliativas que se toman para mejorar su condición no siempre se basen en la mejor evidencia científica.

Tanto los médicos que atienden a los pacientes con enfermedades terminales como los investigadores y los comités de ética de la investigación frecuentemente manifiestan reservas sobre el reclutamiento de estos pacientes con fines de investigación. Sin embargo, esta actitud que podría definirse como restrictiva, ¿protege realmente a estos pacientes o los excluye arbitrariamente de estudios que podrían mejorar la sobrevivencia y la calidad de vida de personas con tantas necesidades no cubiertas? Siendo tan necesario mejorar los aspectos relacionados con el cuidado de personas al final de sus vidas, es importante conocer cuáles son los verdaderos dilemas éticos que la investigación que los incluye puede presentar y así comenzar a elaborar estrategias que protejan los puntos más sensibles, sin restringir la investigación ni avasallar

la autonomía de pacientes que pueden encontrarse en condiciones de decidir.

Una forma de comenzar a comprender mejor estos dilemas es conocer cómo las personas que aún no se encuentran en esta situación perciben este tipo de investigaciones. No hemos encontrado ninguna encuesta validada que pudiera ser utilizada para esta investigación, por lo que presentamos un estudio exploratorio que es el inicio de una investigación más amplia en el ámbito de un proyecto de investigación en el que estamos trabajando.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es contestar las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la percepción de vulnerabilidad de personas de distinto sexo, edad, nivel educativo y pertenencia laboral sobre las personas en cuidados paliativos a los fines de su inclusión como sujetos de investigación?
2. ¿Deberían las personas con enfermedades avanzadas, sin posibilidades de curación, ser excluidas de los estudios de investigación si no es probable que obtengan beneficio terapéutico personal?
3. Si estas personas conservan su capacidad de decisión ¿debería permitirse que participen en estudios de investigación cuando esta participación sería, aparentemente, solo con fines altruistas?

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: encuesta autoadministrada, transversal, anónima, prospectiva, descriptiva y analítica por correo electrónico/

enlace web. Se enviaron 200 encuestas compuestas por 10 preguntas (demográficas, cerradas dicotómicas y de opción múltiple y abiertas).

Población: personas de 18 años o mayores, de ambos sexos, de diferentes niveles educativos, con y sin relación con el cuidado paliativo de pacientes terminales y la investigación clínica, que accedieron voluntariamente a contestar la encuesta.

La muestra de este estudio piloto procede de acompañantes y pacientes de una especialidad no relacionada directamente con los cuidados paliativos del Hospital Universitario Austral, y de profesionales del ámbito sanitario procedentes de ese Hospital y de la Facultad de Ciencias Biomédicas anexa a la institución. Con el fin de evitar el sesgo de la procedencia muestral, en el análisis se ha tenido en cuenta si el encuestado se dedicaba a investigación, si trabajaba en cuidados paliativos o si él o su familiar se encontraban bajo estos cuidados.

Muestreo: no probabilístico, por conveniencia, hasta cumplir con las 200 encuestas enviadas.

Aspectos éticos: el estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. No se solicitó consentimiento informado porque en la introducción de la encuesta se especificaba que esta sería anónima.

Análisis de los resultados: las encuestas con menos de 7 respuestas fueron excluidas del análisis. Las medidas sumarias descriptivas fueron media y rango para variables continuas y proporciones y porcentajes para las categóricas. Como medida analítica se utilizó un test de chi cuadrado para datos categóricos con un grado de libertad. Cuando la frecuencias menores de 5 superaron

el 25 % de la muestra, las categorías se agruparon para un adecuado análisis. La significancia estadística a dos colas se estableció en 0,05.

RESULTADOS

De las 200 encuestas enviadas se recibieron 141, de las cuales 4 se anularon por tener menos de 7 respuestas: se incluyeron 137 (69 %) encuestas contestadas para el análisis. El tiempo transcurrido entre el envío de las encuestas y la recepción de la totalidad de las respuestas fue de un mes (22 de junio - 20 de julio de 2014).

La edad media de los participantes fue de 47 años, el 60 % fueron mujeres, y el 68 % tenía un título universitario o de posgrado (maestría o doctorado). Un participante se encontraba en cuidados paliativos y el 22 % tenía o había tenido un familiar directo en esa instancia. El 21 % trabajaba en cuidados paliativos o en investigación clínica (tabla 1).

El 82 % de las personas consideró ético realizar investigación con personas al final de su vida si se toman las precauciones necesarias, porque es la única manera de obtener información útil para el mejor cuidado de personas con enfermedades llamadas terminales.

Del 18 % que contestó que no lo consideraba ético, la mayoría (12 %) pensaba que son personas extremadamente vulnerables y deben estar en su casa, con sus familias.

El 87 % aceptaría participar en un ensayo clínico con una droga que podría no ser beneficiosa para sí y que le implicaría más visitas al hospital y más procedimientos médicos (incluyendo, por ejemplo, biopsias, extracciones

Tabla 1. Características demográficas de los participantes

Edad (años), \bar{X} (rango)	47 (18-78)
Sexo % (n)	
Femenino	60(81)
Masculino	50 (55)
Nivel de educación % (n)	
Primario	1 (1)
Secundario	16 (22)
Terciario	15 (20)
Universitario	34 (46)
Posgrado(maestría, doctorado)	34 (46)
En cuidados paliativos % (n)	1 (1)
Tiene/Tuvo un familiar directo en cuidados paliativos % (n)	
Sí	22 (26)
No	78 (93)
Trabaja en cuidados paliativos y/o investigación clínica % (n)	
Sí	21 (28)
No	79 (105)

de sangre y tomografías) que su atención normal, sobre todo porque podría ayudar a otras personas en el futuro (40%). El 32% de los participantes, a pesar de que se le plantea que la droga podría no beneficiarlo, aceptaría participar porque considera que esta podría mejorar su expectativa de vida y el 10% lo haría porque se lo pide su médico, a quien le tienen confianza. Del 13% que no estaría de acuerdo, la mayoría querría estar en su casa, con sus seres queridos que estar en el hospital, y solo el 1% dijo que no aceptaría porque no le parece ético. Sobre si consentirían ingresar a un ensayo clínico que incluya una rama placebo, el 73% dio una respuesta afirmativa.

Algunas de las razones para aceptar fueron:

- “Porque puede ayudar a otros pacientes en el futuro”.
- “Participaría con la esperanza de tener algún efecto beneficioso sobre mi salud y que realmente se pueda confirmar que la droga tenga un efecto beneficioso para los que la necesiten”.
- “Es necesario para avanzar en el tratamiento de las enfermedades”.
- “Porque, aunque me tocara el placebo, no perdería nada”.
- “Creo que si no hay nada que hacer por mí, todo lo que pueda hacer por los otros futuros enfermos es más que aceptable”.
- “Aceptaría en la medida en que dejar de recibir la droga que me indicaron no me produjera ningún perjuicio ni aumentara el dolor”.
- “Porque al menos tendría un 50% de posibilidad de recibir una medicación que quizá sirva para mi enfermedad y así seguir conservando la esperanza de mejorar”.
- “Siempre y cuando me lo pidiera el médico y me asegurara que el estudio es serio”.
- “Porque si no participara no tendría ninguna chance”.
- “Porque si tengo la ilusión de que esto mejore mi calidad de sobrevida tengo que aceptar las condiciones como son. Nadie me asegura tampoco que si me toca la droga en estudio vaya a estar mejor que los que reciben placebo”.

Entre los que manifestaron que *no aceptarían* las razones más mencionadas fueron:

- “No me gusta que experimenten conmigo, me crearía falsas esperanzas y me llevaría a tomar decisiones equivocadas”.
- “Si la asignación al grupo es al azar y a esto se suma que el beneficio no es seguro, no participaría”.
- “Aceptaría participar de cualquier ensayo clínico contra placebo, pero no si soy enfermo terminal”.
- “Por el riesgo de recibir placebo”.
- “Porque ante la posibilidad de caer en el grupo placebo, y ante la probada incurabilidad de la enfermedad prefiero dedicar ese tiempo a otras actividades, personales y familiares”.
- “Sentiría que me están utilizando solo para las estadísticas y no como un ser humano con un problema de salud”.
- “Si la droga activa resulta beneficiosa en comparación con los datos históricos de la enfermedad y contra placebo, quizás ya no tenga tiempo de recibirla luego de finalizado el estudio. Preferiría recibir droga activa y que se comparen los resultados con los históricos”.
- “Porque me gustaría saber cuál es el método que utilizarían conmigo”.
- “Aceptaría participar, si al menos recibiera la droga que habitualmente se usa para mi enfermedad. No me parece bien no recibir nada. Considero injusto no ser tratada. En caso de que la enfermedad que tengo no tuviera tratamiento posible, sí aceptaría”.

- “En caso de enfermedad terminal quisiera no ser más investigado. Pensaría en descansar hasta el último día y no pasar por distintos estudios”.

Con respecto a qué ocurriría si quien está en cuidados paliativos es un familiar directo, el 97% estaría de acuerdo en que este participara en un estudio de investigación si su capacidad de decisión está intacta y está de acuerdo en participar, mientras que el 69% dijo que aceptaría que su familiar ingrese al estudio, aun si su capacidad de decisión está alterada y es el participante quien tiene que decidir, sobre todo porque consideraron que podría ser la única opción de curarse (27%) o porque podría ayudar a otros en el futuro (23%). Del 31% que no daría su consentimiento, el 20% consideró que su familiar debería pasar ese tiempo tranquilamente y sin obligaciones (tabla 2).

En el análisis bivariado, el sexo mostró diferencias en cuanto a si es ética la investigación en estos pacientes. Mientras los hombres contestaron que sí en un 90% de los casos, las mujeres lo hicieron en un 77%, esta diferencia fue marginalmente significativa ($p = 0,05$) (figura 1). También se encontraron diferencias en cuanto a la participación en estudios con una rama placebo: el 82% de hombres y el 67% de las mujeres estaría de acuerdo ($p = 0,06$) (figura 3). El 78% de los hombres y el 62% de las mujeres decidiría incluir a su familiar en un estudio, aun si su capacidad de decisión estuviera alterada ($p = 0,02$) (figura 4).

Con respecto a la edad, el 89% de los participantes más jóvenes (18 a 45 años) consideraron ético este tipo de estudios, mientras que de los mayores (46 a 78 años) solo el 67% estuvo de acuerdo, esta diferencia fue altamente significativa ($p = 0,001$) (figura 2).

Tabla 2. Encuesta sobre investigación con pacientes oncológicos en cuidados paliativos

¿Le parece ético (moralmente correcto) realizar investigación con personas al final de su vida? (Puede elegir todas las opciones que desee). % (n)	
Sí, creo que si se toman las precauciones de cuidados suficientes, es ético.	57 (81)
Sí, porque es la única manera de obtener información útil para el mejor cuidado de las personas en esta situación	25 (36)
No, porque son personas extremadamente vulnerables y deben estar con sus familias, en su casa, en sus últimos meses.	12 (17)
No, porque se puede obtener información útil para estas personas investigando con otro tipo de pacientes, que no estén en el período terminal de su enfermedad.	6 (8)
Si Ud. fuera el paciente:	
Imagine que Ud. es el paciente y le han dicho que todos los tratamientos que podrían curarlo no han dado resultado. Le sugieren comenzar con cuidados paliativos, que son aquellos que no intentan lograr una cura pero sí que se sienta física, emocional y psicológicamente lo mejor posible.	
¿Aceptaría participar en un estudio de investigación que está evaluando la eficacia (si sirve) y la seguridad (si es segura) de una droga que podría mejorar la sobrevida de su enfermedad, cuando éste lo obligara a venir al hospital más veces o a hacerse más estudios (tomografías, extracciones de sangre, biopsias) que su atención médica normal no requiriere, pero que son fundamentales para la investigación? Tenga en cuenta que esta droga podría o no beneficiarlo a Ud. directamente, pero podría beneficiar a otros en su misma condición, en el futuro. (Puede elegir todas las opciones que desee). % (n)	
Sí, porque piensa que podría mejorar su expectativa de vida, ya que no tiene posibilidades con los tratamientos existentes.	32 (57)
Sí, porque puede tener menos efectos adversos que lo que está tomando.	6 (10)
Sí, porque se lo pide su médico y Ud. le tiene confianza.	10 (17)
Sí, porque podría ayudar a otras personas en el futuro, por más que a Ud. quizás no lo beneficie.	40 (70)
No, porque le parece que no es ético investigar con personas en etapas finales de su vida.	1 (2)
No, porque Ud. querría estar en su casa con sus seres queridos y no en el hospital.	11 (19)
No, porque le daría miedo sentirse peor que lo que ya se siente.	1 (2)
Hay estudios que incluyen un grupo de pacientes que recibe la droga en estudio y otro grupo de pacientes que recibe placebo (de aspecto similar a la droga en estudio, pero sin actividad específica sobre su enfermedad). La decisión de quién va a qué grupo es al azar, por lo que Ud. no sabría si va a recibir droga activa o placebo. Esto se hace para comparar correctamente el efecto de la droga que se está evaluando. ¿Aceptaría participar en este estudio? % (n)	
Sí	73 (96)
No	27 (35)
Imagine que usted es un familiar directo (padres, pareja, hijo/a, hermano/a) del paciente:	
¿Aceptaría que su familiar participara en un estudio de investigación si su capacidad de decisión está intacta y ha dicho que sí? % (n)	
Sí	97 (126)
No	3 (4)
¿Aceptaría que su familiar participara en un estudio de investigación si su capacidad de decisión está alterada y es Ud. el que tiene que decidir?	
Sí, porque puede ser su única opción de curarse.	27 (42)
Sí, porque puede beneficiar a otras personas en el futuro	23 (37)
Sí, porque pienso que es lo que mi familiar hubiese preferido.	19 (30)
No, porque quiero pasar más tiempo con él/ella en lugar de que esté yendo al hospital y haciéndose más pruebas médicas.	6 (10)
No, porque pienso que es lo que mi familiar hubiese preferido	4 (7)
No, porque quiero que pase este tiempo tranquilamente y sin tener obligaciones como es un estudio de investigación	20 (32)

LA INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRA A SERES HUMANOS QUE SE ENCUENTRAN
TRANSITANDO UNA ENFERMEDAD INCURABLE PRESENTA DIVERSOS DILEMAS ÉTICOS QUE
DEBEN SER CONSIDERADOS.

El nivel educativo, el hecho de tener o haber tenido un familiar directo en cuidados paliativos o de trabajar en esta disciplina o en investigación clínica (hecho que podría constituir un sesgo al momento de responder), no influyó en las respuestas (tablas 3 a 22).

DISCUSIÓN

Para 2030, el 18% de la población argentina tendrá 60 años o más. Esto implica que, dado que las enfermedades que requieren cuidados paliativos, como el cáncer avanzado, son más prevalentes a medida que aumenta la edad, las necesidades de adecuadas prácticas de atención de estos pacientes irán en aumento (1).

Para que esto ocurra, es necesario tener evidencia científica basada en estudios de investigación válidos y confiables. Sin embargo, la investigación que involucra a seres humanos que se encuentran transitando una enfermedad incurable presenta diversos dilemas éticos que deben ser considerados.

El cáncer es una causa importante de muerte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 7,6 millones de personas murieron por cáncer en 2005 y que para el 2015 habrán muerto 84 millones. Se calcula que aproximadamente la mitad de los pacientes eventualmente morirán de su enfermedad, y un tercio de estas muertes ocurrirá dentro de los 6

meses del diagnóstico (2). A los fines de la discusión de este trabajo, solo se considerarán las enfermedades oncológicas avanzadas y se excluirán otras causas de enfermedades terminales.

Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos intentan mejorar la calidad de vida de los pacientes que se enfrentan a una enfermedad que amenaza sus vidas, y a sus familias, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana y la adecuada evaluación y el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales (2). Los pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas presentan con frecuencia una multiplicidad de síntomas, que no siempre son adecuadamente controlados (3). Para que su tratamiento no esté basado en la anécdota y sí en evidencia obtenida de estudios adecuadamente diseñados de acuerdo con la pregunta de investigación que se desea contestar, además de correctamente conducidos, es necesario alentar la investigación clínica. Sin embargo, la escasez de investigaciones realizadas en esta población probablemente se deban, en gran medida, a ciertas preocupaciones éticas relacionadas fundamentalmente con su vulnerabilidad; esta puede ser una de las razones por las que los pacientes en etapas no curativas de su cáncer sean poco reclutados como sujetos de investigación.

Vulnerabilidad

El *Diccionario de la Lengua Española* define como vulnerable (del latín: *vulnerabilis*) a quien puede ser herido o recibir lesión, física o moralmente. Es la absoluta o relativa incapacidad de proteger los propios intereses, de realizar una evaluación válida de la relación riesgo-beneficio en el contexto de una investigación.

La mayoría de las guías o regulaciones hablan de poblaciones vulnerables, pero no definen claramente qué es vulnerabilidad. A modo de ejemplo, se enumeran algunas de ellas:

La *Declaración de Helsinki* de 2013 establece:

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional. Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.
20. La investigación médica en un grupo vulnerable solo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

El *Informe Belmont* se refiere a la protección de personas con autonomía disminuida en relación con el principio de Respeto por las Personas y la distribución injusta de cargas y beneficios en el de Justicia, sin dar definiciones claras sobre qué es ser vulnerable:

Respeto a las personas: el respeto a las personas incluye por lo menos dos convicciones éticas. La primera es que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y la segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas. Consiguientemente el principio de respeto a las personas se divide en dos prerrequisitos morales distintos: el prerrequisito que reconoce la autonomía, y el prerrequisito que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.

Justicia: la selección de sujetos de investigación necesita ser examinada a fin de determinar si algunas clases (por ejemplo, pacientes de la seguridad social, grupos raciales particulares y minorías étnicas o personas aisladas en instituciones) se seleccionan de manera sistemática por la sencilla razón de que son fácilmente asequibles, su posición es comprometida, o pueden ser manipulados, más que por razones directamente relacionadas con el problema que se estudia. Finalmente, cuando una investigación subvencionada con fondos públicos conduce al descubrimiento de mecanismos y modos de proceder de tipo terapéutico, la justicia exige que estos no sean ventajosos solo para los que pueden pagar por ellos y que tal investigación no debería indebidamente usar personas que pertenecen a grupos que muy probablemente no se contarán entre los beneficiarios de las subsiguientes aplicaciones de la investigación.

Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, del Consejo de Organiza-

ciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2002 señalan que el respeto por las personas exige la “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”, que la justicia distributiva establece la “distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación” y que “las diferencias en la distribución de cargas y beneficios se justifican solo 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”.

Evidentemente, los documentos principales en los que se basa la evaluación ética de los estudios de investigación se limitan a listar los grupos de personas que deberían ser considerados vulnerables, sin una elaboración de a qué se refiere el ser etiquetado como vulnerable. Solo las Pautas CIOMS intentan esbozar una definición, que está lejos de ser suficiente.

Kipnis señala que estas guías hablan de protección de poblaciones vulnerables pero no de criterios que definan la vulnerabilidad; que se refieren a grupos con caracte-

rísticas comunes, sin aclarar adecuadamente cuáles son esas características y que la falta de un acuerdo estandarizado sobre lo que significa el término “vulnerable” es expuesto de forma tal que paraliza la conversación en lugar de favorecerla. Este autor establece seis tipos de vulnerabilidad: cognitiva, jurídica, deferencial, médica, distributiva y de infraestructura (4).

La vulnerabilidad médica se refiere a ciertas condiciones de salud, como no tener opciones terapéuticas curativas que podrían llevar a los pacientes a decidir participar en estudios a los que en otra situación no accederían.

LA VULNERABILIDAD MÉDICA SE
REFIERE A CIERTAS CONDICIONES
DE SALUD, COMO NO TENER
OPCIONES TERAPÉUTICAS
CURATIVAS QUE PODRÍAN LLEVAR
A LOS PACIENTES A DECIDIR
PARTICIPAR EN ESTUDIOS A LOS
QUE EN OTRA SITUACIÓN NO
ACCEDERÍAN.

Para Levine *et al.* son tantos los grupos a los que se categoriza como vulnerables que prácticamente todos los potenciales sujetos de investigación lo son, y de esta manera se disipa la relevancia que esta condición puede suponer para las personas (5). Además, el concepto de vulnerabilidad encasilla a

una categoría completa de individuos, sin distinciones entre ellos; sin embargo, no todos los miembros de un grupo son necesariamente vulnerables o no lo son en todo momento: un paciente con dolor intenso puede estar bajo los efectos de analgésicos opioides que alteran su sensorio y ser incapaz de dar un consentimiento informado válido, pero, unos días después, al ceder su sintomatología y no tener más dolor ni estar confuso, podría hacerlo sin mayor dificultad.

Luna plantea que la vulnerabilidad debería ser pensada mediante la idea de capas, por cuanto no todas las personas de un conjunto de poblaciones son vulnerables, y que existen diferentes sujetos de investigación dentro de los supuestos grupos homogéneos que comparten la categoría de vulnerabilidad. No hay una única vulnerabilidad fija, sino que se trata de algo flexible, que puede ser múltiple y diferente. Estas capas pueden irse superponiendo o removiendo, capa por capa. “No es que la persona se convierte en vulnerable, adquiere una capa de vulnerabilidad, es decir, es vulnerable en un aspecto particular que es resultado de la interacción de sus circunstancias particulares y sus propias características”(6).

Autonomía

La persona autónoma es aquella que puede realizar un adecuado balance riesgo-beneficio y tomar decisiones en el sentido de su propio interés. El respeto por las personas implica la exigencia moral de reconocer esta autonomía y de proteger a aquellos cuya autonomía está disminuida. En investigación científica habitualmente se considera que la vulnerabilidad de las personas involucra dos aspectos: la falta de capacidad de decidir y la no voluntariedad de las decisiones.

a. Capacidad para tomar decisiones

Es la habilidad para comprender la información necesaria para hacer una elección racional. Esta capacidad es característicamente fluctuante: mientras algunos pacientes podrán tener alteraciones cognitivas que dificulten este entendimiento —que no necesariamente serán permanentes—, otros no las tendrán hasta etapas muy avanzadas de su enfermedad. Por eso también es importante tener en cuenta que lo que se considera

LAS DISTINTAS INSTANCIAS DE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA HACEN QUE LOS PACIENTES SEAN MUY DISTINTOS: MIENTRAS ALGUNOS SE ENCONTRARÁN EN MUY MAL ESTADO GENERAL Y PROBABLEMENTE MUERAN EN POCO TIEMPO, OTROS PODRÁN TENER UNA SOBREVIDA RELATIVAMENTE PROLONGADA, EN BUENAS CONDICIONES PSICOFÍSICAS Y EMOCIONALES.

como vulnerabilidad de grupo, no siempre es aplicable a una persona en particular. Las distintas instancias de la evolución de la enfermedad oncológica hacen que los pacientes sean muy distintos: mientras algunos se encontrarán en muy mal estado general y probablemente mueran en poco tiempo, otros podrán tener una supervivencia relativamente prolongada, en buenas condiciones psicofísicas y emocionales.

Además de las diferencias individuales que pueden existir dentro de un grupo poblacional considerado vulnerable, existen diferencias sustanciales entre los riesgos inherentes a los distintos tipos de estudios de investigación: los terapéuticos, con una potencial expectativa de beneficio para sus participantes, que no generará preocupaciones importantes, y los no terapéuticos, que pueden implicar un balance riesgo/beneficio desfavorable, que requerirán mayor escrutinio.

Lynn Jansen *et al.* (7) consideran que cuando un estudio es considerado éticamente inaceptable debido al alto nivel

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LA COMPETENCIA ES LA CONSTRUCCIÓN QUE INDICA QUE UNA PERSONA TIENE LA CAPACIDAD (INTEGRIDAD FISIOLÓGICA, MENTAL Y EMOCIONAL REQUERIDA PARA TOMAR DECISIONES, Y, POR TANTO, PARA SER CONSIDERADO LEGALMENTE COMPETENTE) NECESARIA PARA OCUPARSE DE ACTOS LEGALMENTE DEFINIDOS, COMO FIRMAR CONTRATOS, SER TESTIGO, SER ENCAUSADO O ACEPTAR INTERVENCIONES MÉDICAS.

de riesgo que implica, es legítimo adoptar una actitud que ellos denominan de *interferencia paternalista* hacia quienes darían su consentimiento para participar: sugieren restringir intencionalmente la libertad de esa persona por su propio bien, basándose en que dicha acción la protegerá o promoverá su bienestar. A su vez, dividen esta interferencia paternalista en “suave” (no se coarta la autonomía o la voluntad de la persona, solo interfiere en su libertad para realizar un acto que podría dañarlo. Por ejemplo: si una persona está cruzando la calle mientras envía mensajes a través de su teléfono celular, y un auto se dirige a ella a alta velocidad, la agarro del brazo y la saco de la calle), y “fuerte o genuina” (se interfiere en la autonomía o la voluntad de la persona por su propio bien: prohibición de bañarse en aguas contaminadas).

Estas protecciones paternalistas fuertes en investigación clínica son consideradas como “no basadas en el consentimiento”: van más allá de la protección que se provee a través del requisito de un consentimiento informado, y se aplican aun cuando el participante consintiera participar en un estudio que viola en forma flagrante el principio de beneficencia.

Varios son ejemplos de protección no basada en el consentimiento; uno de ellos es que el estudio tenga *incertidum-*

bre terapéutica (clinical equipoise), o sea, que exista una incertidumbre auténtica en la comunidad médica experta sobre si una droga es mejor que otra para una determinada enfermedad. Una vez que esta duda se aclaró a través del ensayo clínico, el mismo debería finalizarse por el bien de quienes no están recibiendo la droga más beneficiosa.

Pero ¿qué ocurre con quienes, aun sabiendo esto, quieren participar de todos modos? ¿Es correcto interferir en su libertad de exponerse a un riesgo del cual ha sido extensa y claramente advertido? Si los pacientes son considerados incapaces de decidir libremente si participar o no en un estudio de investigación aun cuando es muy probable que paguen un alto costo en su salud, ¿deberían ser considerados incapaces de tomar otras decisiones importantes como por ejemplo aquellas que tienen que ver con sus tratamientos médicos o sus bienes patrimoniales? Es importante recordar que la *competencia* es la construcción que indica que una persona tiene la *capacidad* (integridad fisiológica, mental y emocional requerida para tomar decisiones, y, por tanto, para ser considerado legalmente competente) necesaria para ocuparse de actos legalmente definidos, como firmar contratos, ser testigo, ser encausado o aceptar intervenciones médicas.

b. Decisiones no voluntarias

Un acto voluntario es aquel que nace de la voluntad y no por fuerza o por necesidad extraña a aquella (*Diccionario de la Lengua Española*, RAE). Es la elección o acción libre de coerción, explotación o influencia indebida (8).

Coerción: presión ejercida sobre alguien para forzar su conducta o un cambio en su voluntad. Es una amenaza creíble y fuerte ejercida por una persona que limita las opciones, en una forma negativa, disponibles para otra. Ocurre cuando la elección del sujeto de investigación está forzada por otra persona de forma tal que no tiene otra alternativa que hacer lo que el otro quiere. La coerción es algo que una persona le hace a otra, para quien las opciones están alteradas en forma negativa (8).

El paciente en cuidados paliativos no es coaccionado a participar en una investigación por su condición médica, por sentirse esperanzado de que la droga en estudio podría mejorar su sobrevivencia: se requiere de un tercero y que las opciones sean siempre negativas. La esperanza puede ser positiva, puede ayudar al proceso hasta la muerte.

Explotación: distribución injusta de los beneficios y riesgos de una transacción. Alan Wertheimer dice que A explota a B cuando B recibe un nivel de beneficios injusto como resultado de las interacciones de B con A. O sea, explotación se refiere a “cuánto” y no a “qué” recibe cada uno, al “nivel” de beneficios. A no explota a B simplemente porque toma ventajas de la vulnerabilidad de B, lo explota si los términos del acuerdo son injustos (9).

Es distinto a coerción: las opciones disponibles para el participante no se angostan, sino que la oferta es injusta y la persona no está necesariamente peor si no acepta que

si acepta. La explotación es moralmente problemática pero no es un problema de voluntariedad: la persona explotada puede elegir libremente aceptar la propuesta, actuando de manera voluntaria.

En investigación, la explotación, entonces, tiene que ver fundamentalmente con riesgos y beneficios, no tanto con voluntariedad.

Influencia indebida: los pacientes con enfermedad avanzada pueden tornarse muy dependientes de sus médicos. Cuando estos son además los investigadores, puede generarse una amenaza a la voluntariedad ya que el paciente puede no querer defraudar a su médico y sentirse temeroso de no recibir la atención que le corresponde, si se niega a participar o decide retirarse del estudio luego de haber ingresado. La opinión de su médico puede tener una fuerte influencia en el paciente. CIOMS, en su pauta 6, establece que el límite entre la influencia indebida y la *persuasión justificable* es impreciso y que el investigador no debería ofrecer seguridades injustificadas acerca de los beneficios, los riesgos y los inconvenientes de la investigación.

Riesgo-beneficio

Los motivos para participar en un estudio de investigación son básicamente dos: por interés personal médico o de algún otro tipo, y por altruismo.

A. personas que ingresan a estudios con escasa o nula perspectiva de beneficio y eventual, alto riesgo de daño, por interés personal

Los estudios Fase I se llevan a cabo con el fin de evaluar seguridad y dosis para luego pasar a los Fase II de

eficacia. Si bien en general se realizan en voluntarios sanos, cuando son muy invasivos o tienen alto riesgo de toxicidad, se investigan en voluntarios enfermos de la misma patología que se está estudiando, ya que si tuviese aunque sea un mínimo de beneficio médico, este podría compensar, en parte, el riesgo. En una revisión sistemática de 460 estudios Fase I patrocinados por el National Cancer Institute desde 1991 hasta 2002 que incluyeron 11.945 participantes, se encontró una respuesta tumoral del 10,6 % con una tasa de eventos adversos del 0,49 % (10). Si bien esto no necesariamente se correlacionará con un aumento de la supervivencia global o de una mejora en la calidad de vida de los sujetos, es un resultado que puede resultar esperanzador para los pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas.

Error terapéutico: confusión terapéutica, mala estimación terapéutica y optimismo irreal

Es probable que los pacientes que ingresan a estos estudios con escasas o nulas perspectivas de beneficio incurran en *error terapéutico*, que es el tomar la decisión de enrolarse en un estudio de investigación basándose en la falsa creencia de que esto será de beneficio para su enfermedad. El motivo es el que determina el error: el deseo de participar en un estudio sin perspectivas de beneficio con fines altruistas, no se trata de un error terapéutico.

Esto es importante porque las personas que se enrojan en estudios de Fase I oncológicos lo hacen principalmente motivadas por la expectativa de obtener beneficio terapéutico (11, 12) o porque sienten que reciben una atención médica más dedicada (13). El dilema ético que esto presenta es que el investigador, para realizar el estudio clínico, no debe tomar ventajas de esta falsa creencia.

- Confusión terapéutica (*therapeutic misconception*): es la incapacidad de los participantes de un estudio de diferenciar el contexto de investigación clínica con el cuidado y la atención médica habitual. Frecuentemente esto se debe a mala información por parte de los investigadores, que utilizan un lenguaje que confunde, por ejemplo, droga en investigación con tratamiento. Esta confusión puede llevar a error terapéutico al vulnerar el aspecto de la comprensión que el proceso de consentimiento informado debe asegurar.
- Mala estimación terapéutica (*therapeutic misestimation*): a pesar de que se presentan todos los riesgos potenciales y los beneficios esperados, el participante los confunde, subestimando los riesgos o sobrestimando los beneficios. Esta confusión también puede ser causa de error terapéutico al comprometer la comprensión necesaria para dar un consentimiento informado válido.
- Optimismo irreal (*unrealistic optimism*): tipo de sesgo que hace que el sujeto de investigación tienda a ver su situación como más ventajosa que la de otros en su misma situación, a pensar que sus posibilidades de beneficio y buenos resultados es mayor. No es que no comprenda los riesgos y los beneficios potenciales, sino que aplica mal esa información a su realidad.

La confusión terapéutica y la mala estimación terapéutica comprometen el componente de comprensión que todo consentimiento informado válido debe tener, mientras que el optimismo irreal afecta la voluntariedad.

En estudios de alto riesgo no solo es necesario asegurarse de que la voluntariedad no está comprometida por coerción, explotación, manipulación o influencia indebida,

sino que también debe considerarse la posibilidad de que el sujeto esté decidiendo sobre distorsiones cognitivas, como las vistas, o emocionales (ilusiones) (14, 15). En un estudio de Fase III con tres ramas: una con el tratamiento estándar, otra con la droga en estudio y una tercera con placebo: no pareciera haber motivo, más allá del altruismo o de distorsiones cognitivas o afectivas, para que una persona con tan pocos chances de mejorar y que enfrenta una muerte segura a corto plazo, se enrole en un estudio que tenga una rama placebo.

B. Personas que ingresan a estudios con escasa o nula perspectiva de beneficio y eventual, alto riesgo de daño, con fines altruistas

Altruismo: diligencia de procurar el bien ajeno aun a costa del propio (RAE).

Cuando una persona ingresa a un estudio por el bien de futuros pacientes, se dice que sus motivos son altruistas. Estos pueden ser primariamente altruistas —cuando son lo suficientemente poderosos como para ser el único motivo— o subsidiariamente altruistas —cuando este no es tan fuerte como para ser el motivo principal de enrolamiento— (16). Un paciente con cáncer avanzado puede tener una motivación primariamente altruista para ingresar a un estudio de Fase I, pero también puede esperar tener algún beneficio terapéutico para sí, además de querer ayudar a otros, lo que constituiría un motivo subsidiariamente altruista.

Al momento de evaluar estudios no terapéuticos con más que mínimo riesgo, o los terapéuticos con escasa o nula expectativa de beneficio o alto riesgo de daño, los comités de ética de la investigación deberían tener en cuenta no solo aquellos factores externos que pudieran

UN PACIENTE CON CÁNCER AVANZADO PUEDE TENER UNA MOTIVACIÓN PRIMARIAMENTE ALTRUISTA PARA INGRESAR A UN ESTUDIO DE FASE I, PERO TAMBIÉN PUEDE ESPERAR TENER ALGÚN BENEFICIO TERAPÉUTICO PARA SÍ, ADEMÁS DE QUERER AYUDAR A OTROS, LO QUE CONSTITUIRÍA UN MOTIVO SUBSIDIARIAMENTE ALTRUISTA.

comprometer un consentimiento válido, tales como coerción y explotación, sino los motivos que podrían llevar a que un individuo decidiera, libre y voluntariamente, participar. Si esos motivos son altruistas, ¿debería permitirse que un sujeto se exponga a riesgo por el bien de otros? La motivación genuinamente altruista puede hacer una importante diferencia moral, al hacer permisible un estudio que, evaluado desde una motivación de expectativa de beneficio personal médico o de otro tipo, no lo sería.

Sin embargo, si una persona se pone en riesgo de daño severo por diferentes razones, al hacer deportes extremos, al trabajar desactivando bombas, siendo bombero o limpiando vidrios a grandes alturas, ¿está mal que lo haga en un estudio de investigación para aumentar el conocimiento científico y así ayudar a otras personas en el futuro? Si sabe que no obtendrá beneficios pero quiere hacerlo por el bien de los otros y no presenta claras evidencias de factores externos, ni distorsiones cognitivas o emocionales que comprometan su comprensión ni su voluntariedad, ¿deberíamos intervenir y evitar que

participe? Algunas personas pueden considerar que esta interferencia paternalista es irrespetuosa.

La preocupación existe en cuanto a que en un grupo de potenciales participantes hay personas diferentes, con capacidades de decisión y aptitudes heterogéneas. Las restricciones laxas podrían afectar a aquellos que son peores tomando decisiones, que probablemente estarían más protegidos con restricciones más estrictas que incluyan protecciones no basadas en el consentimiento. Pero, ¿qué ocurre con la libertad individual? ¿No debería tener prioridad sobre las otras consideraciones basadas en el bienestar? ¿No deberían respetarse las decisiones voluntarias que las personas tomen, mientras no perjudiquen a terceros? Jansen establece que la diferencia la hace si esa libertad es básica o no. La libertad básica es aquella cuyas prioridades están relacionadas con el bienestar, que es central para el desarrollo y el ejercicio de la autonomía. El participar en un estudio de investigación no es una libertad básica de los participantes, no es fundamental para el ejercicio de su autonomía

Justicia

La justicia distributiva, que establece una distribución justa de los riesgos y beneficios, puede ser un aspecto complejo en esta población, ya que la muerte es una realidad a corto o mediano plazo. Por eso, lo más probable es que la enfermedad de los sujetos no se beneficie por participar en el estudio y que los síntomas no mejoren. De esta manera, habrá una indudable carga de riesgo sin beneficio potencial.

Como se ha mencionado, algunos pacientes estarían conformes de participar con fines altruistas, para beneficiar a otros en el futuro o porque quieren mantener

la esperanza intentando una terapia experimental: el beneficio no estaría dado en la mejoría de su condición pero sí en términos de solidaridad y de esperanza. Los comités de ética deben considerar beneficios y cargas no tan obvias de la investigación en el contexto de una enfermedad avanzada y con expectativa de vida limitada: darle un sentido a esa etapa, sentirse más escuchados, más atendidos (13) y más contenidos, tener esperanzas, conservar el control de su enfermedad y sentir que “se sigue dando batalla”.

¿Es diferente la investigación con pacientes en cuidados paliativos?

Los estudios de investigación que se realizan en estos pacientes son diversos: desde ensayos clínicos de eficacia que evalúan sobrevida global o reducción del tamaño tumoral, hasta investigaciones que intentan comprender el proceso de la muerte. Es en este sentido que la investigación en cuidados paliativos es única: solo quien tiene la certeza de una muerte segura a corto plazo puede hablar sobre esta vivencia (17).

Para algunos autores, la investigación en pacientes terminales es tan particular que el temor a desprotegerlos en una vulnerabilidad que consideran extrema los lleva a preguntarse “si los pacientes moribundos debieran ser sujetos de investigación alguna vez”, y a plantear que podría no haber justificación en lo absoluto para investigar con pacientes que están muriendo ya que hacerlo es una afrenta a su dignidad (18).

Sin embargo, para otros, los pacientes moribundos *están viviendo* y nadie debería tener el derecho de privarlos de la oportunidad de tomar sus propias decisiones sobre si quieren o no participar en un estudio de investigación:

hacerlo es irrespetuoso y no se trata de una situación de “blanco y negro”: o se toman medidas paternalistas para protección de los vulnerables o se los compromete en estudios no éticos (19).

Si se considera a la investigación en enfermedades avanzadas o cuidados paliativos como diferente o única, se crearían nuevos desafíos éticos que tendrían importantes implicancias en el diseño y la conducción de los estudios; además, requeriría de guías, protecciones y restricciones especiales, no contempladas en otros grupos habitualmente clasificados como vulnerables.

Casarett *et al.* examinan cuatro argumentos que podrían justificar que este sea un tipo de investigación diferente y único: 1) si se trata de una población especialmente vulnerable, 2) los investigadores deberían obtener consentimiento informado de los pacientes y sus familiares, 3) balancear los roles de investigación y atención clínica puede ser particularmente difícil, y 4) los riesgos y beneficios de la investigación en cuidados paliativos son difíciles de establecer. Concluyen que solo el punto 4 presenta un dilema único y que para los tres primeros ítems, las estrategias planteadas en otras áreas de la investigación, tales como geriatría, psiquiatría y emergencias pueden ser aplicadas a este tipo de estudios (20).

CONCLUSIONES

La necesidad de dar más y mejores respuestas a las múltiples necesidades no adecuadamente satisfechas

que los pacientes con enfermedades incurables y que enfrentan una muerte segura a mediano o corto plazo presentan, no solo es un justificativo ético para realizar investigación de buena calidad en cuidados paliativos, sino, como dice Keeley (21), es un imperativo moral.

Las personas encuestadas en el presente estudio mostraron una amplia aceptación de la investigación con personas al final de la vida, principalmente porque consideraron importante obtener información que pueda mejorar el cuidado de personas con enfermedades terminales. Del

88% de las personas que dijeron que estarían de acuerdo en participar en un ensayo clínico con una droga que podría no ser beneficiosa para sí y que les implicaría visitas y procedimientos médicos extraordinarios, el 40% lo haría con fines altruistas. Es importante destacar que, a pesar de que en el enunciado se aclaraba la poca expectativa de beneficio terapéutico, el 32% incurrió en una mala estimación terapéutica al decir que esperaba que mejorara

su expectativa de vida, y el 10% podría confundir el rol de su médico con el del investigador y comprometer así su voluntariedad, al decir que participaría porque su médico se lo pide. Lo que más llama la atención es que el 73% de los participantes aceptaría participar en un estudio que incluyera una rama placebo, sobre todo por razones metodológicas de obtener mejor evidencia.

Como se ha señalado, no debería categorizarse a estos pacientes como un grupo vulnerable debido a su heterogeneidad. Como dice Florencia Luna, “es evidente que todas las personas graves están graves, pero no

ES EVIDENTE QUE TODAS
LAS PERSONAS GRAVES
ESTÁN GRAVES, PERO NO
QUE TODOS LOS PACIENTES
GRAVES SON VULNERABLES,
AUNQUE PUEDEN SERLO.

que todos los pacientes graves son vulnerables, aunque pueden serlo” (6).

La investigación clínica busca mejorar el conocimiento científico generalizable que mejore la calidad de vida de las personas y les brinde mayores posibilidades de sobrevivir a enfermedades graves. Estos pacientes necesitan más evidencia, más herramientas y más conocimiento. El restringir este tipo de investigación por considerarlo una afrenta a la dignidad de nuestros pacientes moribundos como plantea de Raeve (18), pareciera ser injusto, discriminatorio y contrario a los intereses de los pacientes futuros y actuales, que pueden recibir beneficios terapéuticos directos o de otro tipo, como sentirse útiles, esperanzados, con un motivo para seguir adelante, de “no bajar los brazos”.

Los investigadores y los comités de ética de la investigación tienen una enorme responsabilidad: el que un participante dé su consentimiento para participar en un estudio no es sinónimo de que se tenga permiso para ponerlo en un riesgo elevado de daño, no solo porque puede haber amenazas a la validez de dicho consentimiento que no siempre son fáciles de detectar, tanto a nivel cognitivo como emocional, sino porque siempre el bienestar de la persona debe predominar sobre cualquier otro interés. Que los pacientes en cuidados paliativos ya no tengan opciones terapéuticas curativas no debe ser motivo para que los investigadores tomen ventaja de ello, pero tampoco deberían ser excluidos sin justificación de los estudios de investigación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer [Internet]. Disponible en <http://www.who.int/cancer/es/>. [visitado 2014 ago 13]
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuidados Paliativos Disponible <http://www.who.int/cancer/palliative/es/>. [Online]. [visitado 2014 ago 13]
3. Lara Solares A, Tamayo Valenzuela AC, Gaspar Carrillo SP. Manejo del paciente terminal. *Cancerología*. 2006;1:283-95.
4. Kipnis K. Vulnerability in research subjects: a bioethical taxonomy. En *Ethical and policy issues in research involving human research participants*. Bethesda: National Bioethics Advisory Commission; 2001.
5. Levine C, Faden R, Grady C, et al. The limitations of “vulnerability” as a protection for human research participants. *American Journal of Bioethics*. 2004;4(3):44-9.
6. Luna F. Vulnerabilidad: la metáfora de las capas. *Jurisprudencia Argentina*. 2008;IV(1):60-7.
7. Jansen LA, Wall S. Paternalism and fairness in clinical research. *Bioethics*. 2009;23(3):172-82.
8. Agrawal M. Voluntariness in clinical research at the end of life. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:S25-S32.
9. Wertheimer A. Exploitation in Clinical Research. En Hawkins JS, Emanuel EJ. *Exploitation and Developing Countries. The ethics of clinical research*. New Hersey: Princeton University; 2008.
10. Miller FG JS. Phase 1 oncology trials and informed consent. *J Med Ethics*. 2013;39:761-64.
11. Agrawal M, Grady C, Fairclough D, et al. Patients’ decision-making process regarding participation in phase 1 oncology research. *J Clin Oncol*. 2006;24:4479-84.
12. Ling J REHJ. What influences participation in clinical trials in palliative care in a cáncer centre? *European Journal of Cancer*. 2000;36:621-26.
13. Joffe S, Miller FG. Rethinking risk-benefit assessment for phase I cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006;24:2987-90.
14. Jansen L. The problem with optimism in clinical trials. *IRB: Ethics & Human Research*. 2006;28(4):13-9.

15. Pentz R, White M, Harvey R, et al. Therapeutic misconception, misestimation and optimism in participants enrolled in phase I trials. *Cancer*. 2012;118:4571-78.
16. Jansen LA. The ethics of altruism in clinical research. *Hastings Center Report*. 2009;39(4):26-36.
17. Jubb AM. Palliative care research: trading ethics for an evidence base. *J Med Ethics*. 2002;28:342-6.
18. de Raevé L. Ethical issues in palliative care research. *Palliat Med*. 1994;8:298-305.
19. Mount BM, Cohen R, MacDonald N, et al. Ethical issues in palliative care research revisited. *Palliat Med*. 1995;9:165-70.
20. Casarett D. Are special ethical guidelines needed for palliative care research? *J. Pain Symptom Manage*. 2000;20(2):130-39.
21. Keeley PW. Improving the evidence base in palliative medicine: a moral imperative. *J Med Ethics*. 2008;34:757-60.