

ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA ANTECEDENTES HISTÓRICOS



Dr. Carlos A. Vallejos V.
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera

Desde tiempos inmemoriales la investigación y la experimentación en seres humanos han formado parte del desarrollo de la medicina. No obstante, por muchos siglos -más precisamente, desde Hipócrates hasta fines del siglo pasado- la investigación clínica se consideró sólo como "fortuita o casual", en la tesis clásica de que "todo acto médico realizado en seres humanos había de tener per se un carácter clínico (diagnóstico o terapéutico) y, por tanto, benéfico y sólo per accidens un carácter investigativo", basado en el principio del doble efecto o del voluntario indirecto (Diego Gracia). De allí que únicamente era aceptado que se realizara en cadáveres, animales y condenados a muerte (seres humanos que "ya eran cadáveres y podían ser redimidos por su colaboración con la ciencia") En esta larga etapa, primó absolutamente el principio ético de la beneficencia.

Ya a mediados del siglo pasado y con mayor claridad a comienzos de este siglo, con precursores tales como Claude Bernard y, más tempranamente aún, Williams Beaumont, se fue estableciendo una forma muy diferente de ver la investigación clínica. Hasta entonces se afirmaba que nada que no fuera clínico (diagnóstico o terapéutico) podía justificarse como experimental, desde ese momento -que coincide con la crisis del conocimiento empírico y el mayor desarrollo del aprendizaje sistematizado en las ciencias de la salud- se comienza a señalar que solamente lo experimentado, lo "validado", tiene aplicación clínica. Por lo tanto "la validación o

investigación en seres humanos tiene que ser posible per se y no sólo per accidens" (Diego Gracia) En este período primó el principio de la autonomía, tanto de las personas que deben aceptar la investigación como sujetos de ella, como de los investigadores, que deben tener libertad para experimentar, ya que hasta entonces se creía cerradamente en la "pureza" de las ciencias y los científicos (lo que debían atenerse a los hechos y no a las cuestiones de valor)

Dos tremendos acontecimientos de los años 40: la detonación sobre personas de dos bombas atómicas y las atrocidades llevadas a cabo por médicos en campos de concentración nazis, fueron una exagerada demostración de la equivocación cometida. Los científicos no se autorregularían y la ciencia podía ser "impura".

Este remezón de la conciencia mundial, dio origen, en 1947, al Código de Nuremberg, el primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente a la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición -por parte de los médicos y los investigadores en general- de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas.

El Código de Nuremberg es el documento básico de la ética médica de nuestra época, con un decálogo de reglas que deben cumplirse para experimentar en seres humanos y que pueden agruparse bajo tres conceptos fundamentales: **a)** El sujeto de experimentación debe dar un

consentimiento voluntario y debe conservar su libertad y poder de autoconservación permanentemente.

b) El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.

c) El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

Al año siguiente de Nuremberg, en Ginebra se estableció la Promesa del Médico, como una versión moderna del juramento hipocrático, incluyendo "el máximo de respeto por la vida humana" entre sus acápites principales. Ambos textos parecieron ser una sólida respuesta que dio la misma comunidad científica a los dramáticos sucesos vividos durante la segunda guerra mundial.

Sin embargo, estas Declaraciones Internacionales no bastaron para cautelar por los derechos de las personas en el marco de la investigación clínica, por el mero mecanismo de la autorregulación de los médicos. Hay tres proyectos de investigación en seres humanos que se han considerado paradigmáticos al respecto:

- el efectuado en una prestigiosa institución para niños retrasados mentales, en Staten Island, New York, en 1956, donde se infectó deliberadamente con el virus de hepatitis a todos los niños recién ingresados, con el fin de buscar una vacuna y justificados en que todos los menores que habían ingresado anteriormente se habían infectado espontáneamente. En todos los casos los padres o tutores legales habían dado su consentimiento por escrito, pero la investigación posterior (iniciada recién en 1971) determinó que había sido bajo coerción (se les amenazó con no recibirlos en el establecimiento si se negaban)

- el realizado en el Hospital Judío de Enfermos Crónicos, en Brooklin, Nueva York, en

1963, en que se inyectaron células cancerosas a 22 pacientes ancianos, sin su consentimiento, para descubrir (confirmando estudios anteriores) la capacidad de rechazo de dichas células que pudiesen tener pacientes sin cáncer. Un médico joven que se enteró de esto lo denunció a la justicia, a los investigadores les suspendieron las licencias, pero un tiempo después quedaron excusados y mantenidos bajo vigilancia.

- el efectuado en Tuskegee, Alabama, entre 1932 y 1972 -que seguramente es el más conocido y el que mayores consecuencias trajo- en 200 pacientes de raza negra enfermos de sífilis y a los que no se les informó sobre su enfermedad y, más aún, no se les indicó tratamiento, a pesar de conocerse poco después los beneficios de la penicilina, con el objeto de conocer y comparar el avance de esa enfermedad, con y sin terapia antibiótica. Entre esos años los investigadores publicaron 13 artículos en revistas médicas de prestigio, sin que nadie pusiera una voz de alerta hasta 1972, en que un periodista del New York Times denunció el hecho y sólo así se interrumpió el experimento. La investigación realizada luego por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar concluyó que el estudio había sido "injusto éticamente", sin determinar sanciones especiales.

A estos claros ejemplos se sumó el de la Talidomida, en 1962, que llevó a los principales organismos dedicados al control de medicamentos (entre ellos la FDA estadounidense) a tomar medidas serias para regular más estrictamente la investigación clínica, superando la tesis de la autorregulación como suficiente.

En el ámbito de los compromisos internacionales, en 1964, la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial adoptó la Declaración

de Helsinki, cuya revisión más reciente tuvo lugar en 1989 (en la 41ª Asamblea, realizada en Hong Kong) que define pautas éticas para la investigación en seres humanos. Esta Declaración, con sus modificaciones posteriores, constituyó el cuerpo básico de principios que fueron incorporados desde entonces a las numerosas Normas de Investigación que han surgido en los diferentes ámbitos de la investigación biomédica, con particularidades definidas por las realidades locales de los países donde son aplicadas o de las áreas científicas involucradas en la investigación, pero sin soslayar en ninguna de ellas los principios básicos contenidos en dicha Declaración y que incluyen los siguientes, de forma resumida:

- a)** La investigación debe responder a un diseño científico y contar con experiencias previas en animales.
- b)** Debe responder al principio de la proporcionalidad y considerar los riesgos predecibles, en relación con los beneficios posibles.
- c)** Debe respetarse el derecho del ser humano sujeto de investigación, debiendo prevalecer su interés por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- d)** Debe obtenerse un consentimiento informado y respetarse la libertad del individuo en cualquier momento del estudio.

En la actualidad dicha Declaración está siendo revisada nuevamente, considerando los nuevos progresos en biotecnología que llevan a introducir otros criterios de protección de los derechos de las personas concordantes con dichos avances, y para subsanar los contrasentidos contenidos en ella, como la sabida distinción entre investigaciones clínicas y no clínicas, que seguramente será eliminada.

En 1966 el Departamento de Salud de Estados Unidos determinó ciertos principios que

debían regular las investigaciones en seres humanos para obtener fondos públicos y el mismo año la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó el Pacto Internacional sobre Derechos Civiles y Políticos donde se estipula que: "...., nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos". Es a través de esta declaración que la sociedad expresa el valor humano fundamental que ha de regir toda investigación en seres humanos: la protección de los derechos y el bienestar de todos los seres humanos que son objeto de experimentación científica, estableciéndose gradualmente la doctrina del consentimiento libre e informado, basado en la autonomía de las personas.

También en 1966, a través del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, las Naciones Unidas determinaron: "el compromiso del Estado, de respetar la indispensable libertad para la investigación científica y para la actividad creadora. Con esto, se buscaba preservar la iniciativa científica, que podría verse restringida por todos los acuerdos adoptados precedentemente. Durante la década de los sesenta siguieron publicándose numerosos casos de investigaciones contrarias a la ética, en recién nacidos, niños, ancianos, embarazadas, deficientes mentales, psicóticos y moribundos. Se agudizaron las medidas de control al concluirse que "el sistema de salvaguarda voluntaria de los derechos de los pacientes ha fracasado y ahora son absolutamente necesarias medidas legislativas" (Pappworth, 1967) y se recomendaba la revisión previa de los protocolos, el control periódico de la investigación y la información inmediata a los afectados de cada daño o complicación.

Luego de conocer en detalle lo ocurrido en Tuskegee, en 1974, el Congreso de Estados Unidos aprobó la "National Research Act", por la que se creó la National Commission for the Protection of Human

Subjects of Biomedical and Behavioral Research", que en cuatro años de labor definió la existencia obligatoria de un Ethical Advisory Board (el primer Comité de Ética de la Investigación formalizado legalmente) y dio bases para la publicación, en 1978, del Belmont Report: Este Informe propuso como principios fundamentales en la investigación en seres humanos: el respeto a las personas, el principio de beneficencia y el de justicia. Las aplicaciones prácticas son el consentimiento informado, el balance entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación.

En 1982, considerando las circunstancias especiales de los países en desarrollo, con respecto a la aplicabilidad de las Declaraciones Internacionales y las Normativas nacionales (principalmente estadounidenses) que se han mencionado, el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisaron esta materia y publicaron las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. El objetivo de dichas Pautas era señalar cómo "aplicar en forma eficaz los principios éticos que deben regir la ejecución de la investigación biomédica en seres humanos, especialmente en los países en desarrollo, dadas sus circunstancias socioeconómicas, leyes y reglamentos y sus disposiciones ejecutivas y administrativas".

Tres años después, en 1985, la Organización Panamericana de la Salud acogió y adaptó a la realidad de las Américas las Pautas de la OMS, estableciendo Normas para la Investigación en Seres Humanos que han servido de base para las diversas normativas y reglamentos que al respecto comienzan a surgir en nuestros países. Tanto estas Pautas como las de CIOMS también están en un proceso de revisión, ya que desde su promulgación, hace 15 años, son evidentes los cambios que se han producido

y que, por lo tanto, no fueron considerados en esa oportunidad.

En 1997 el Consejo de Europa emitió una declaración y una normativa que protegen los derechos de las personas que se someten voluntariamente a ensayos clínicos, con especial énfasis en el consentimiento informado y la idoneidad de los investigadores.

También en 1997 se llevó a cabo la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Médicas, que reunió a investigadores, empresas farmacéuticas y de investigación biológica y representantes de Gobiernos, de la Unión Europea, Estados Unidos, Japón y otros países, que en conjunto con la Organización Mundial de la Salud definieron estándares para los protocolos de investigación y para su adecuado control ético por los organismos pertinentes. Recién en mayo de este año se ha efectuado, en Buenos Aires, la reunión preparatoria de la II Conferencia Panamericana sobre Armonización Farmacéutica. Grupo Buenas Prácticas Médicas, que tiene el mismo objetivo del grupo mundial.

A fines de 1997, la 29ª Asamblea General de la UNESCO aprobó la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, en la que se enfatiza el respaldo a todas las Declaraciones anteriores y se establece la perentoria necesidad de mecanismos regulatorios y de control en los países para las investigaciones en seres humanos, dando especial importancia a la creación de redes de comités de ética independientes que deben velar por su cumplimiento.

PRINCIPIOS ETICOS GENERALES

El vertiginoso avance que ha experimentado en los últimos cincuenta años la ciencia y la tecnología en el ámbito de la salud y en la práctica de la medicina

obligan a replantear la forma en que debe enfrentarse ese progreso desde una perspectiva moral. Los anuncios que observamos en estos días, en ingeniería genética, en cáncer, en fertilización asistida, en aumento de la expectativa de vida, en implantes biológicos de microchips, en telemedicina, sólo por mencionar algunos, nos llevan a preguntarnos si está preparado en hombre de ciencia, el investigador, para considerar siempre -dentro de su ansia de conocimiento- el necesario resguardo por los derechos de las personas que serán sujetos de la aplicación de dichos avances científicos. En buenas cuentas, si sabrá aplicar la debida prudencia -la phronesis de los antiguos griegos- junto con la técnica, el arte -la téchne- en su investigación, dando cuenta así de los dos saberes prácticos definidos por Aristóteles y que se relacionan íntimamente con la ética (la prudencia) y la ciencia (la técnica).

No cabe dudas que debe estimularse el desarrollo de la tecnología biomédica a través de investigación científica de buen nivel, pero al mismo tiempo debe evitarse los posibles excesos derivados de la metodología que necesariamente debe utilizarse para que los resultados sean válidos.

En efecto, como sabemos, el método científico habitual en investigación clínica comienza con la elaboración de hipótesis, que luego se someten a pruebas de laboratorio y con animales experimentales. Por último, para que las conclusiones sean clínicamente útiles, los ensayos clínicos deben realizarse en seres humanos.

Por lo tanto, ese tipo de investigación, aunque sea diseñada con el máximo cuidado, supone riesgo para las personas. De acuerdo a lo señalado por la OMS: "dicho riesgo se justifica no porque signifique un beneficio personal para el investigador o la institución investigadora, sino más bien porque se beneficiará a las personas participantes, y por su posible contribución al conocimiento humano, al alivio

del sufrimiento o a la prolongación de la vida".

Para que se cumplan esas premisas básicas, toda investigación o experimentación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo ciertos principios éticos fundamentales, que han sido mencionados profusamente al hacer el relato histórico del comienzo y que, con fines didácticos, podemos sistematizar como sigue:

El respeto a las personas (principio de autonomía), **la búsqueda del bien** (principios de beneficencia y no-maleficencia) y **la justicia**. En general, hay acuerdo que estos principios -en teoría de igual fuerza moral- son los que guían la preparación prolija de protocolos para estudios científicos. En circunstancias diversas pueden expresarse de manera diferente y también ponderarse en forma distinta desde el punto de vista moral, y su aplicación puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes. Esta trilogía -como se señaló anteriormente- fue la definida en el Belmont Report y luego se ha visto que es aplicable no sólo a la investigación sino también a la toma de decisiones racionales en la clínica misma.

1. El respeto a las personas incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales:

- el respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación, y
- la protección de las personas con autonomía menoscabada o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso

Los ensayos clínicos en seres humanos deben respetar fundamentalmente el principio de autonomía de la persona humana, a través de la aplicación del consentimiento basado en una amplia y profunda información referente a su participación

en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

El principio de la autonomía se basa en el fundamento de que el sujeto tiene la capacidad de darse a sí mismo su actuar como persona, es decir, determinar su propia norma. En forma autónoma tiene la libertad de elegir, aplicando su propio razonamiento y -de acuerdo al análisis de los aspectos positivos y negativos- determinar cual será su conducta frente a una determinada situación. La autonomía es, operativamente, un acto de elección que debe reunir tres condiciones: intencionalidad, conocimiento y ausencia de control externo.

- La intencionalidad se tiene o no se tiene, no tiene grados; existe cuando es querida o deseada de acuerdo a un plan, constituyendo actos deseados.
- El conocimiento se refiere al grado de entendimiento o comprensión de la acción, cuando se entiende su naturaleza y se prevén sus consecuencias. La comprensión debe ser adecuada y completa.
- La ausencia de control externo puede verse afectada por la coerción, la manipulación y la persuasión.
- La coerción se refiere a la influencia intencional y efectiva en una persona bajo amenaza de provocación de daños indeseados y evitables.
- La manipulación es la influencia "intencional y efectiva de una persona por medios no coercitivos, alterando sus elecciones reales.
- La persuasión es la influencia intencional de inducir a aceptar libremente creencias, actitudes y/o valores del persuasor.

En síntesis, respetar la autonomía significa dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas, y abstenerse a la vez de poner obstáculos a sus acciones, a no ser que éstas sean claramente perjudiciales para los demás (por la primaría de los principios de no-maleficencia y justicia).

2. La búsqueda del bien, se refiere a la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación (relación riesgo/beneficio). Este principio da origen a normas, para que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes, tanto para realizar la investigación como para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

La búsqueda del bien además significa condenar todo acto en que se infrinja daño en forma deliberada a las personas; este aspecto de la búsqueda del bien se expresa como un principio distinto, la no-maleficencia (no causar daño).

Ambos principios, de beneficencia y de no-maleficencia -como se ha dicho- se basan en el concepto de maximizar los beneficios y minimizar los daños, cumpliendo con el principio de "la proporcionalidad entre el bien buscado y el medio empleado". Por lo tanto, se deben conocer los riesgos y luego definir claramente cuándo y en qué condiciones se justifica acceder a los beneficios, a pesar de los riesgos de daños posibles o predecibles.

Hay que diferenciar el principio de "no-maleficencia", del de "beneficencia". El primero, según Diego Gracia, "obliga a todos de modo primario y por lo tanto es anterior a cualquier tipo de información o de consentimiento". Así como hacer el bien es una aspiración y tiene que contar con el consentimiento de la persona, no hacerle daño es una obligación, aunque la persona quiera lo contrario (el "Primum non nocere" hipocrático).

Según estos conceptos, ha variado rotundamente el paternalismo hipocrático clásico, de una posición impositiva y autoritaria (basada en la "intención" subjetiva) a una de respeto por las personas y validación de los objetivos (basada en criterios "informados" objetivos).

En relación con el principio de beneficencia, es éticamente fundamental respecto a la investigación en seres humanos, la validez en cuanto a que el sujeto acepte su participación conociendo los riesgos predecibles y que estos no sean mayores que el riesgo mínimo. Entra entonces, el concepto del poder de decisión que tiene la persona en la elección de su propio beneficio, al aceptar o rechazar ser sujeto de investigación y en relación con su capacidad de sujeto competente.

Una de las excepciones al consentimiento informado en la investigación clínica es la disminución del sensorio o de la conciencia o la ausencia del juicio, que podría ser aplicable a quienes presentan cuadros demenciales avanzados o de tipo psicótico, a los deficientes mentales y a los niños (aunque en éstos últimos se ha desarrollado el concepto de "menor maduro" que les otorga desde cierta edad el derecho a opinar y decidir). La determinación de incompetencia debe hacerse antes de la inclusión de la persona en el protocolo de estudio, por profesionales ajenos al mismo y con la debida notificación judicial que determine su interdicción y el nombramiento de un tutor legal que puede tomar la decisión por él. Nótese que estamos hablando de capacidad o incapacidad mental para decidir la participación en un estudio clínico, no para una intervención terapéutica, en la que indudablemente existen otros factores a considerar en las excepciones al consentimiento informado.

Para efectos prácticos, las personas con capacidad de juicio disminuido, ya sea por su edad o por su capacidad mental disminuida al grado de no ser capaz de tomar decisiones por si mismo, deben ser incluidos dentro de los grupos vulnerables.

La vulnerabilidad se refiere a la acentuada

incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como su imposibilidad para dar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas, o ser un miembro de nivel inferior o subordinado de un grupo jerárquico. Se deben establecer disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de estas personas, con una supervisión muy estrecha de su cumplimiento por parte de los Comités de Etica que han de evaluar los protocolos y seguir el desarrollo de las investigaciones.

3. El principio de la justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que es moralmente correcto y apropiado, de dar a cada persona lo que le corresponde.

En la ética de la investigación con seres humanos, es especialmente aplicable el principio aristotélico de la justicia distributiva, que exige la distribución equitativa tanto de los costos como de los beneficios de la participación en actividades de investigación. La equidad puede ser vista de distintas maneras, pero parece más cercana a nuestra visión solidaria de la sociedad el "dar a cada cual según su necesidad". Las diferencias que puedan ocurrir en esa distribución se justifican sólo si se basan en distinciones que sean pertinentes desde el punto de vista moral, como lo es la vulnerabilidad.

La aplicación de estos principios en la conducta que se debe seguir para la evaluación ética de un protocolo de investigación exige, por lo menos, los siguientes requerimientos: consentimiento informado, valoración de beneficios y riesgos y selección equitativa de los sujetos de investigación.

MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

MODALIDAD E-LEARNING

Período 2006 - 2008

Dirigido a:

Profesionales Area de la Salud
Públicos - Privados y Académicos

Contenidos

Ambiente de Aprendizaje
Epidemiología Clínica
Diseños de Investigación
Bioestadística
Medición en Salud
Gestión para la Salud
Economía en Salud
Tesis

Metodología

Modalidad en su totalidad e-learning
Actividades Semanales
Plataforma web que permite interactuar

Consejo Académico

Juan Lozano, MD. Ms (Colombia)
Sergio Muñoz, PhD (Chile)
Antonio Da Cunha, MD. PhD (Brasil)
Pedro Lorca, MD. Ms (Chile)

Dirección Programa

Pamela Serón S.
pseron@ufro.cl

Inicio Programa

4 de Septiembre de 2006

Postulaciones

Hasta el 30 de Julio de 2006

Secretaría

Margarett Melgarejo D. • mec@ufro.cl
Fono (56) 45 - 325747 Fax (56) 45 - 325741

Inscripciones en sitio web

www.ciges.cl



FACULTAD DE MEDICINA

25 años
1981 - 2006
INNOVACIÓN,
DESARROLLO
Y EXCELENCIA



PUJ UECB

Volumen 3

Número 1

REVISTA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DEL SUR

Universidad de La Frontera

ISSN 0718 1906
<http://www.acem.cl/remes.htm>



FACULTAD DE MEDICINA