

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. Elena Lugo, PhD.

PhD. Universidad de Georgetown. Catedrática de Ética Biomédica de la Universidad de Puerto Rico. Miembro de la Junta de Asesoramiento Bioético de la Secretaría de Salud Pública de Puerto Rico.

Miembro de la Pontificia Academia para la Vida

Introducción

La *Comisión nacional consultiva sobre investigación con seres humanos* (National Human Research Advisory Committee) estima que aproximadamente veinte millones de personas en los EE.UU. han participado durante los últimos tres años en investigaciones o ensayos clínicos, el triple de participantes de una década anterior. Paradójicamente, aunque el 83% de los estadounidenses considera que la investigación clínica en seres humanos es esencial para el desarrollo de drogas y otras intervenciones clínicas, tan sólo el 24% confía en que en dicha investigación no se será tratado como un conejillo de Indias. Un 79% considera que los participantes en los "*clinical trials*" arriesgan su salud. Entre los voluntarios, un 48% teme ser asignado a un grupo al cual se le suministre placebos, y un 35% teme sufrir riesgos y efectos negativos colaterales como efecto de la investigación.

No obstante, participa un gran número de personas y se estima que dicho número aumentará en los próximos años a causa de la promoción casi agresiva de empresas farmacéuticas, que compiten en el mercado por más y mejores drogas, y otras industrias bioquímicas que ofrecen sumas considerables para probar la seguridad de sus productos en seres humanos; por ejemplo, pesticidas.

En esta presentación centraré la atención en la investigación asociada a centros clínicos, de tipo terapéutico, y particularmente en la denominada *fase II* (estudios de farmacología clínica sobre la primera administración a un número limitado de pacientes, con el objetivo de evaluar efectos, acciones terapéuticas, posología y tolerancia). Se enfocará asimismo la *fase III* (estudios en un gran número de pacientes con el objeto de comparar eficacia, seguridad e inocuidad del nuevo tratamiento respecto de un placebo o de tratamientos convencionales).

Según la finalidad de los ensayos clínicos en farmacología clínica, recordemos que la *fase I* se refiere a la administración, a un número reducido de voluntarios sanos, de una dosis única o número reducido de dosis, mientras que la *fase IV* consiste en ensayos realizados con medicamentos comercializados.

En muchos casos la investigación clínica representa la última alternativa esperanzadora no sólo de algún grado de recuperación sino, también, de recibir una atención que tome verdaderamente en cuenta la enfermedad, la evolución de ésta y los recursos personales para responder a la misma. Según un estudio realizado, éste sería el caso de un 80% de los pacientes crónicos y terminales.

Pero nos llegan noticias alarmantes: durante los últimos tres años. Sesenta de los más prestigiosos centros de investigación adscritos a instituciones universitarias han sido censurados por entes estatales que velan por el bienestar de los sujetos humanos de investigación. Aumentan en número y en seriedad las evidencias de fraude, coerción y presiones indebidas para que los pacientes consientan en participar en investigaciones clínicas. Por ejemplo, el Dr. Mc Gee (Universidad de Oklahoma) ensayó una vacuna contra el cáncer en 94 pacientes, ocultando el efecto nocivo que la misma tenía para los niños en gestación en sus pacientes embarazadas. En algunos casos, personas relativamente sanas han muerto a causa de efectos colaterales de la intervención investigadora. En este sentido puede citarse el caso de la Sra. Rouche, quien en la Universidad John Hopkins recibió un estimulante químico que le provocó asma, lo que le acarreó una crisis respiratoria y la muerte al cabo de un mes. Se comprobó que el investigador no realizó un estudio previo, o bien ocultó la literatura que fijaba la dosis letal del estimulante que estaba siendo probado.

En primer lugar examinaremos las cuestiones éticas universalmente identificadas en torno a la investigación con sujetos humanos en general, deteniéndonos en aquellas sobre las que aún no exista un consenso en cuanto a la implementación de las normas correspondientes. A continuación enfocaremos la naturaleza de la investigación clínica al igual que sus desafíos particulares en el orden de la bioética. Finalmente concluiremos con una reflexión sobre la responsabilidad que tiene el investigador, en cuanto persona, por cuidar la integridad del ser humano en su actividad científica enmarcada en el acto clínico. Esta responsabilidad supone esencialmente respetar la dignidad de cada persona que se presta como sujeto de investigación, y en particular promover el bien de los pacientes sujetos de la investigación clínica. Para la narrativa histórica de los temas a tratar remitimos al trabajo de Baruch A. Brody, *The ethics of biomedical research. An international perspective* (1998).

Exposición

I. Aspectos éticos de la investigación con seres humanos. Perspectiva Internacional

En primera instancia identificaremos las áreas de acuerdo en casi todos los países que realizan y regulan su propia investigación biomédica.

A- ¿Qué supone investigar en el contexto biomédico? En el conocido Belmont Report¹ se distingue la práctica médica de la investigación médica. La práctica designa una intervención encaminada primordialmente a beneficiar a un paciente individual con una expectativa razonable de éxito, mientras que la investigación representa una actividad destinada a evaluar una hipótesis y conducir a unas conclusiones con el objetivo de obtener y ampliar el caudal de conocimientos.

Más adelante hemos de pulir estas definiciones para precisar mejor el sentido en que una terapia innovadora y una terapia con elementos de investigación quedan comprendidas en las normas éticas que regulan la investigación con sujetos humanos, en contraste con las normas que constituyen la ética de la práctica clínica con pacientes. Precisamente este contraste merece una reflexión crítica y permite una propuesta integradora de ambas consideraciones o ramas de la bioética.

El *Royal College* (Inglaterra) recomienda examinar formalmente los procedimientos terapéuticos en el plano de la investigación, luego operar con dichos procedimientos en el plano de la terapia innovadora, y finalmente proponerlos como práctica terapéutica. En todo caso un comité independiente y multidisciplinario debe evaluar la investigación biomédica antes de su gestión, con independencia de grupos que la financian o bien tienen intereses propios en ella.

B- En la mayoría de las instituciones el Comité de revisión previa (en los EE.UU.: *Institutional Review Board*) queda constituido por

- a) científicos expertos en el área pertinente a la investigación;
- b) por al menos un miembro externo a la institución y
- c) por un no especialista en ramas científicas (preferiblemente un bioeticista, abogado o bien ministro religioso).

La tendencia actual es solicitar al Comité que concentre su evaluación en los aspectos estrictamente éticos, en particular prevenir riesgos o daños al sujeto, y fomentar que su decisión de participar sea debidamente ilustrada y libre de todo tipo de coerción. Existe un consenso en cuanto a exigir la autenticidad del protocolo científico con miras a

¹ Cf. Belmont Report (1979), 3, 2, sección A.

asegurar que su diseño y procedimiento garanticen la seguridad del sujeto. También se ha acordado que los comités aseguren el cumplimiento de sus recomendaciones, sin por ello transformarse en instancias policiales. No obstante lo acordado, el *Council of Europe* (Principio 11) y el CIOMS (*Council for the international organizations of medical sciences*) insisten, en sus *Directrices*, en asignar al comité la responsabilidad de revisar también los méritos científicos de la propuesta sometida a su revisión como condición para su calidad ética en cuanto tal.

C. Un área de singular importancia ética y sobre la cual se ha logrado un claro consenso es el tema de las condiciones bajo las cuales opera el proceso del consentimiento ilustrado. Aquí se incluye el subtema de la información necesaria suministrada por el investigador.

1) Como ilustración del primer punto llamo la atención sobre las normas del Reino Unido (*Royal College of Physicians*), las cuales acentúan la necesidad de garantizar a los sujetos potenciales el tiempo necesario para analizar la información suministrada y consultar a sus amigos, familiares, médicos personales; y acentúan además la conveniencia de invitar a los sujetos potenciales a poner por escrito si la información recibida les parece suficiente para tomar una decisión.

Es asimismo importante establecer el tipo de pago o cantidad de dinero a entregar a los participantes para cubrir sus gastos pero sin que el mismo empañe la objetividad y libertad de su decisión de participar. Por lo general se aconseja que un profesional en salud familiarizado con la condición del sujeto e igualmente con el protocolo de investigación, y no necesariamente el investigador ni el médico personal del sujeto, sean las personas indicadas para ofrecer dicha información. Pero... ¿de qué información se trata?

2) La política más reciente a nivel internacional ha confeccionado la siguiente lista:

- a) El carácter propio del proyecto investigativo.
- b) La duración del proyecto y las intervenciones específicas que el sujeto experimentará (las estrictamente experimentales y las establecidas).
- c) Los riesgos e incomodidades que puedan resultar de las intervenciones.
- d) Los beneficios posibles para el sujeto y para la sociedad que puedan lograrse a raíz del proyecto.
- e) Las alternativas para el paciente que rehuse participar en la investigación.
- f) El derecho a no participar y a no sufrir discriminación o pérdida de los beneficios a los cuales está ya en condiciones de recibir.
- g) Las medidas preventivas para mantener la confidencialidad.

- h) Los gastos anticipados y la compensación monetaria o material prometida.
- i) La compensación y cuidado a recibir en caso de algún daño causado por las intervenciones (sobre este punto el consenso no es tan explícito, de modo que más adelante lo examinaremos puntualmente).
- j) La identidad de la persona a consultar en caso de necesitar alguna explicación o aclaración sobre el proyecto.
- k) Las circunstancias bajo las cuales la investigación puede ser interrumpida.
- l) La garantía de recibir cualquier información pertinente al proyecto que pueda surgir en el curso de la investigación.
- m) La identidad de la agencia que sostiene o auspicia la investigación, y panorama de posibilidades de alguna comercialización del resultado final del proyecto.

El proceso del consentimiento ilustrado supone una explicación oral de los puntos recién indicados, de la (a) a la (m), complementado por un resumen escrito de los contenidos, al igual que un formato de consentimiento que debe firmar el participante.

D. Si bien son importantes la claridad y amplitud de la información, al igual que la libertad en el consentimiento, de modo que se respete el principio de autonomía, es preciso comprometerse explícitamente con el principio de no maleficencia, para evitar el daño aun cuando el sujeto parezca aceptarlo. Existen muchas posibilidades para disminuir o tal vez evitar dicho daño:

1. Excluir del estudio personas con condiciones clínicas que las hagan más vulnerables a complicaciones que puedan surgir de las intervenciones investigativas.
2. Aplicar drogas o procedimientos ya examinados y confirmados por la investigación con animales como aceptables para humanos.
3. Usar sólo aquellas intervenciones invasivas establecidas en la práctica para el diagnóstico o la terapia.
4. Designar sólo profesionales de experiencia y comprobada competencia, y contar con un equipo de profesionales alerta para las emergencias que puedan surgir en el proceso de la investigación.
5. Establecer una unidad, independiente del equipo investigador, que modere o supervise el proceso de investigación en cuanto a riesgos inesperados en el orden de la seguridad y del bienestar para el sujeto.

E. Para asegurar el cumplimiento del principio de no maleficencia es conveniente identificar los sujetos considerados vulnerables. A nivel internacional se han identificado los siguientes:

1. Niños y adultos mentalmente incapacitados que difícilmente pueden entender y decidir en relación con su posible participación.
2. Prisioneros o personas insertas en sistemas de estricta disciplina jerárquica, por lo cual su libertad para decidir puede estar comprometida al querer complacer a quienes controlan el curso de su vida diaria.
3. Fetos, porque su bienestar puede chocar con los intereses de quienes sostienen su vida.
4. Personas de bajos recursos económicos y carencia de conocimientos sobre las actividades científicas, por lo cual pueden ser dominados y usados por los más aventajados que ellos.

No obstante, en situaciones en que precisamente estas categorías de personas pueden beneficiarse de la investigación y cuando no existe otro grupo con el cual pueda realizarse de modo pertinente la investigación, entonces, tomando las debidas precauciones para no agravar los riesgos ya sufridos por esas personas en razón de su condición, se podría proceder a procurar un consentimiento sustituto o asegurar éste con mayor rigor (por ejemplo, pacientes con SIDA).

F. Otro importante aspecto ético sobre el cual se ha logrado un cierto grado de consenso es el tema de la protección de la privacidad y guarda de la confidencialidad sobre aspectos personales de los sujetos que, en caso de ser divulgados, generarían alguna discriminación, injusticia o daño a su persona y comunidad.

Normalmente, para estos efectos se asigna al expediente de cada sujeto un código, separando dicho expediente de la información personal del sujeto en cuanto superflua al curso de la investigación, y limitando el acceso a la clave que vincula el código con la persona participante en el proceso de investigación. La clave puede ser destruida una vez concluido el proyecto y hechas las evaluaciones. Los datos recaudados podrán ser publicados, pero cuidando que no se revele vínculo alguno con las personas participantes.

G. Desde el punto de vista ético, sobre los aspectos recién mencionados se ha logrado un cierto nivel de consenso internacional gracias a la aceptación de cuatro principios considerados necesarios para la convivencia global de los ciudadanos o como mínimo del orden público:

1. *Principio del respeto a la persona* por revestir esta dignidad y autonomía.
2. *Principio de beneficencia* o de bienes básicos o naturales, tales como la vida, la salud y la seguridad.
3. *Principio de no maleficencia*, para evitar daños sustanciales a los bienes anteriores.

4. *Principio de justicia*, en particular para distribuir equitativamente o en proporción a algún criterio objetivo y de consenso sobre los bienes básicos.

Conviene reconocer que ni la aplicación de los anteriores principios está libre de conflictos y ambigüedades, ni su fundamentación antropológica en una concepción ontológica de persona está suficientemente establecida en la comunidad científica.

Reflexionaremos sobre este último punto al final. Ahora es preciso presentar dos áreas de la investigación con sujetos humanos que ofrecen conflictos de actualidad: la compensación a los sujetos que se accidentan o sufren daño a causa de intervenciones durante el proceso de investigación, y la investigación en situaciones de emergencia clínica. Ambas consideraciones nos conducen al tema especial de esta presentación: *los experimentos o ensayos clínicos*.

H. Como bien nos indicó la referencia a los problemas en centros de investigación estadounidenses, algunas veces la investigación se realiza de modo negligente, lo que redundará en graves consecuencias negativas para los sujetos participantes. Evidentemente, en casos de mayor seriedad el sujeto puede acudir a las instituciones jurídicas del país que velan por el bienestar de sus ciudadanos. Pero, ¿qué hacer con los daños que no pueden atribuirse a negligencia sino a accidentes o errores impredecibles?

Algunos estudiosos de la bioética insisten en que los sujetos deben ser compensados justamente en virtud de su servicio a una gestión científica de claro interés y valor social. Otros consideran que al consentir a participar en la investigación accedieron responsablemente al riesgo que ésta supone, con lo cual deben aceptar el daño como parte de un contrato y no deben ser compensados.

The Council of Europe (Principio 14) propone claramente la compensación por los daños sufridos durante cualquier tipo de investigación. En esto coincide asimismo el *British Royal College of Physicians* (Secciones 58-60). A su vez el CIOMS (Sección 13) limita la compensación a la investigación no terapéutica, en vista de que el sujeto no recibe beneficio especial por su participación. Pero indica que la investigación terapéutica es equivalente a la práctica clínica en la cual el paciente acepta sin compensación los efectos adversos de la medicación o del tratamiento. Por último, el NIH (Sección 46.116) no exige la compensación por daños, pero exhorta al investigador a presentar por escrito en el formato del consentimiento ilustrado alguna aclaración en el sentido de que está sujeto a pleitos legales en caso de incurrir, por su parte, en conducta negligente.

I. Otra área aún sin un consenso notable es la investigación en casos de emergencias clínicas. Se trata de proyectos de investigación que el

comité institucional ha de someter a revisión previa a su ejecución, a efectos de evaluar la calidad ética de las intervenciones, sin por ello desatender la autenticidad científica de su protocolo, pero en los cuales no se juzga necesario obtener el consentimiento ilustrado de los sujetos. Esto puede ocurrir en situaciones en que no se cuenta con el tiempo necesario para la consulta antes de la intervención indicada como urgente. Pero también puede darse el caso de que el paciente sea incapaz de consentir y entender la consulta y no se halle presente en el momento preciso otra persona que pueda consentir en su lugar. Nos preguntamos bajo qué condiciones el médico puede proceder a una intervención experimental sin contar con el consentimiento de su paciente (téngase en cuenta el caso de terapia trombolítica con pacientes de infarto isquémico).

Señalamos a continuación varias directrices, las cuales pueden entrar en conflicto, lo que pone de relieve la necesidad de lograr consenso.

1. Por un lado, un médico puede argumentar lo siguiente: *si es posible asistir a un paciente en una emergencia para la cual la terapia establecida no exige un consentimiento previo dada la urgencia de la situación, tampoco se necesitaría dicho consentimiento si juzgase que una intervención novedosa e innovadora podría suponer un beneficio adicional a la terapia establecida*. No obstante esa iniciativa de parte del médico tratante, sería recomendable que la intervención novedosa fuese más adelante objeto de una investigación clínica formal con evaluación previa de parte del comité institucional. Analizaremos en la próxima sección de la presentación el criterio específico de la investigación clínica.
2. En cuanto se pueda obtener un consentimiento ilustrado para la continuación de la investigación, debe tomarse medidas para lograrlo y, en su ausencia, puede intentarse un consentimiento retroactivo. En cuanto al consentimiento retroactivo, es preciso aclarar que podría justificarse en caso de intervenciones innovadoras en determinadas emergencias, cuando éstas no suponen un riesgo mayor al mínimo de la terapia establecida, cuando no violan los derechos fundamentales del sujeto y cuando no exista forma de procurar el consentimiento previo a la intervención.
3. Existen ya recomendaciones preliminares al pleno consenso, las cuales enfocan los aspectos sustanciales y procedimentales en relación con la investigación de emergencias (FDA, 1996):
 - a. *Sustancialmente* hablando se ha acordado lo siguiente:
 - Cuando la condición del paciente es de vida/muerte y las terapias disponibles se consideran insatisfactorias.
 - Los riesgos deberán ser menores que los beneficios anticipados.
 - Cuando no se puede obtener el consentimiento de parte del paciente.

b. *Procedimentalmente* hablando se sugiere:

- Tener la aprobación del comité institucional o de las instituciones gubernamentales pertinentes.
- Que el procedimiento sea regulado por una junta independiente responsable de velar por la seguridad y precisión de los procesos.
- Que se realice una consulta comunitaria o del equipo clínico.
- Que se proponga el consentimiento ilustrado retroactivo al paciente o a sus familiares, contando con la posibilidad de detener la investigación.

II. Consideraciones éticas particulares en los ensayos clínicos

A. *Una investigación biomédica se clasifica como clínica* cuando intenta evaluar la seguridad y beneficio de una droga, técnica o intervención aún no establecida como práctica, en relación con las que ya sí se estiman establecidas.

En la mayoría de los casos se trata de investigación sobre drogas e instrumentos, y no tanto de cirugías nuevas, y ello por ser más difícil lograr las características de la investigación clínica en el quirófano. La investigación clínica se caracteriza por ciertos rasgos particulares que mencionaré sin entrar en detalles.

B. *La investigación clínica es:*

1. Un proyecto prospectivo con unas expectativas definidas en relación con dos grupos de pacientes preasignados: un grupo recibe la intervención novedosa y el otro grupo, denominado de control, es objeto de la intervención establecida, no innovadora.
2. Un estudio de poblaciones o conjuntos de pacientes cuidadosamente seleccionados con normas de inclusión y exclusión.
3. En algunos casos depende del uso de placebos en el grupo de control, usualmente simultáneo y no representado en la práctica médica del pasado.
4. La asignación de los sujetos a los grupos se hace al azar para disminuir la parcialidad o subjetividad en las expectativas.
5. Un procedimiento que puede suponer ocultamiento o desconocimiento, tanto de parte de los pacientes como de los profesionales, sobre quiénes han sido asignados a tal o cual de los dos grupos.
6. Un proyecto diseñado para comprobar que existen auténticas diferencias entre la intervención innovadora sujeta a investigación y las otras establecidas, lo cual exige tener metas específicas para precisar en qué consisten esas diferencias.
7. Un proyecto que, cuando está debidamente aprobado y supervisado, incluye la posibilidad de descubrir el punto en el cual, al obte-

ner un beneficio específico y resultar segura su implementación, el mismo puede detenerse o concluirse.

C. Aspectos éticos inherentes a cada uno de los rasgos distintivos del ensayo clínico

Señalemos brevemente cada aspecto:

1) *El inicio en sí de la prueba o investigación clínica* con un paciente que ya está recibiendo algún tratamiento.

La duración del ensayo clínico prospectivo de una droga o intervención nueva en concurrencia con un grupo de control es necesariamente limitado, y su inicio resulta difícil de precisar. Por un lado es importante establecer en detalle los beneficios y riesgos a los cuales se ha de someter el grupo de personas - pacientes en la intervención innovadora, y tomar en cuenta el costo financiero de la misma. Por otro, sería injusto negar al grupo de control los beneficios que se espera de la nueva intervención. Surge un conflicto entre el deber clínico de ofrecer al paciente lo mejor que la medicina tiene para ofrecer en la práctica establecida, y a la vez reconocer el deber de recaudar experimentalmente la mejor evidencia para mejorar la práctica clínica, por lo cual realiza la investigación clínica.

Resulta crucial encontrar un criterio que permita decidir cuándo iniciar y por cuánto tiempo mantener una intervención innovadora que promete beneficios aún no establecidos como superiores a la intervención usual y considerada segura. Si bien es necesario un proceso de consentimiento ilustrado debidamente conducido, no resulta suficiente, pues es preciso que la evidencia del beneficio potencial de la innovación, en comparación al de la práctica, se establezca antes de preguntar y recibir el acuerdo del paciente.

Charles Fried (1974) introdujo el concepto "*equipoise*" (que traduzco personalmente como *status equilibrado*) para definir el estado de incertidumbre clínica que puede existir entre la intervención experimental y la práctica según las opiniones médicas, antes de iniciar una investigación clínica que incluye un grupo de control concurrente con el grupo de intervención novedosa.

Evidentemente la prueba clínica no se iniciaría si no existiera alguna evidencia de que la intervención experimental suponga un beneficio adicional o la superación de un riesgo asociado a la práctica establecida. Ciertamente a nivel internacional se ha logrado al respecto. Señalo, sin entrar en detalles, dos acuerdos importantes:

- a) Una intervención experimental puede iniciarse en una primera persona (en caso de emergencia, por ejemplo) sin que se precise un grupo concurrente de control.
- b) Aun cuando la evidencia inicial de beneficio en una intervención experimental no sea conclusiva, es conveniente comenzar con la

investigación antes de que esta última parezca superflua frente a la posibilidad de que lo experimental se haga espontáneamente práctica establecida sin evidencia objetivamente calibrada.

2) *Selección de candidatos o población que participará en los experimentos*

Consideramos que el grupo seleccionado ha de recibir los beneficios de la intervención experimental y no sólo aceptar los riesgos. Se puede considerar la participación de poblaciones hasta hace poco marginadas en los ensayos clínicos: niños, enfermos mentales, mujeres y otras minorías. Recordemos que si bien estos grupos pueden ser particularmente vulnerables a la injusticia y la violación de la dignidad e integridad correspondiente a su "ser-persona", su protección no puede llevar a excluirlos discriminatoriamente de intervenciones nuevas que puedan beneficiarlos.

3) *Los grupos de control*

Aunque puede ser uno constituido como experiencia clínica en el pasado, el grupo de control concurrente ofrece a menudo una mayor evidencia científica. El grupo de control concurrente puede incluir la selección al azar y la ocultación (ensayos a ciegas). Desde el punto de vista ético puede haber naturalmente pruebas que no permitan un grupo concurrente, por lo cual sólo es permisible una referencia a un grupo histórico en el pasado (por ejemplo, el procedimiento paliativo Norwood para intervenir a neonatos nacidos sin el funcionamiento del lado izquierdo del corazón (síndrome de hipoplasia izquierda del corazón). Sería éticamente inapropiado someter a algunos de estos neonatos a un grupo de control pues equivaldría a su muerte por omisión. Análogamente podría decirse que el uso de grupos de control que reciben sólo un placebo sería éticamente permisible sólo cuando no exista una terapia establecida de comprobada eficacia; si ésta llegara a existir, tienen derecho a la misma.

Resumamos los puntos de la *American Medical Association* (1996) a modo de posición intermedia entre extremos en cuanto a los grupos de control y los placebos:

- a) Desde un punto de vista científico, los grupos de control concurrentes son preferibles a los históricamente establecidos.
- b) Científicamente resulta más fácil establecer la superioridad de una intervención o droga al comparar el grupo que recibe una intervención nueva con un grupo de control que recibe un placebo, que cuando se compara los grupos que reciben la intervención nueva y la intervención establecida para compararlas.
- c) *El uso del placebo en un grupo de control, con lo cual se omite la administración de una terapia establecida como efectiva, podría justificarse éticamente sólo cuando dicha terapia suponga efectos co-*

laterales sustancialmente perniciosos y cuando el proceso de la enfermedad bajo tratamiento no se vea esencialmente afectada por la omisión. La importancia de establecer la intervención nueva como equivalente a la establecida, debe ser biomédicamente apremiante.

- d) Mientras más grave sea el proceso de la enfermedad y menos probable que la terapia establecida suponga riesgos sustanciales, tanto menos justificable sería la administración de sólo placebos al grupo de control.
 - e) Los grupos de control históricos son preferibles a los grupos concurrentes cuando el riesgo de privar a éstos de una terapia efectiva resulta injusto y clínicamente contradictorio respecto de la finalidad de la medicina.
- 4) *Un aspecto especial del uso de placebos* con un grupo de control concurrente lo presenta la investigación clínica con sujetos en países con sistemas de salud empobrecidos, en los cuales resultan costosas o bien no existen las terapias establecidas en países más prósperos. En tal caso, al usar placebos en el grupo de control se corre el riesgo de tratar injustamente a los participantes (a diferencia de lo que acontece en países con un sistema de salud superior) y someterlos al status de conejillo de Indias en beneficio de los países desarrollados. Pero no se puede desestimar las expectativas de lograr una mejor terapia y colocar ésta al servicio de los participantes en los experimentos, de manera gratuita o subvencionada por el Estado.

Un ejemplo de este problema intercultural son los experimentos con señoras embarazadas HIV positivas, con la posibilidad de transmitir su condición a sus bebés. Dichas señoras recibieron placebo en lugar del costoso AZT.

5) *Asignación a grupos de intervención y de control al azar*

Si se trata de intervenciones invasivas que traen aparejadas diferencias muy marcadas en cuanto a la calidad de la vida, como es el caso de la cirugía, resulta difícil reclutar personas dispuestas a sufrir la incertidumbre de formar parte del grupo de control o del tratamiento.

En algunas instancias, los sujetos son asignados al azar, pero sin procurar su consentimiento previo para que recién luego de su asignación se solicite su consentimiento en cuanto al grupo de control o de tratamiento. Esta estrategia facilita el reclutamiento pero menoscaba la autenticidad del consentimiento ilustrado al ocultar la información inicial del proceso del consentir.

Muchos clínicos consideran que si anuncian a sus pacientes la asignación al azar a los tratamientos, éstos tendrán la impresión de que la eficacia de los mismos es dudosa, por lo cual dichos clínicos temen perder la confianza de sus pacientes en su competencia clínica. A esta

reserva podríamos responder diciendo que la incertidumbre es un componente de desafío que trae consigo el conocimiento clínico, y la investigación clínica es precisamente la asunción de tal desafío.

6) *Asignación ciega u ocultamiento*

Esta modalidad procura disminuir las desviaciones o parcialidades en la interpretación científica de los resultados de la investigación. La primera preocupación ética surge en el caso de someter a intervenciones falsas o artificiales a los pacientes/sujetos del grupo de control. De tratarse de una píldora enmascarada deliberadamente por las empresas farmacéuticas para que tenga el mismo aspecto y sabor que la realmente efectiva, no sería tan éticamente significativo el problema como cuando se trata de cirugía enmascarada o que oculta su meta ficticia. Obtener el consentimiento ilustrado como requisito para el ocultamiento no es suficiente para resolver el problema ético, pues como ya indicábamos, el cálculo de beneficios y riesgos debe favorecer al paciente y esto no se logra con el paciente en el grupo de control.

Un aspecto especialmente problemático sería la complicación inesperada en uno de los pacientes/sujetos cuando el investigador desconoce a cuál grupo ha sido designado ese paciente. El protocolo de investigación debe incluir directrices para responder a esta eventualidad, de modo que el paciente reciba el cuidado correspondiente a su complicación clínica, informándose sólo al médico tratante, pero a la vez reduciendo la necesidad de revelar al investigador su pertenencia al grupo, tal como lo exige la investigación que incluye el ocultamiento.

7) *Selección del criterio para dar por terminado el ensayo clínico comparativo*

Tradicionalmente, una vez que la intervención o fármaco en experimentación demostraba que reducía la mortalidad o las principales formas de dolor e incapacitación, la investigación clínica llegaba a su término. Ahora bien, puede requerir años el establecimiento, con evidencia poblacional, de esos resultados estadísticamente favorables a la intervención nueva. *Sería éticamente impropio continuar el experimento en la medida en que la nueva terapia pueda colocarse ya a disposición de más pacientes, y además supondría un engaño para los sujetos en investigación.*

Es factible establecer criterios alternativos a los de la mortalidad y morbilidad. Por ejemplo, lo que la población que recibirá la nueva terapia considera, por consenso, *componentes de la calidad de vida* o bien los *efectos secundarios* que dicha terapia pueda tener en la actividad cotidiana, la vida matrimonial y familiar y la posibilidad de actividades de tiempo libre.

Desde un punto de vista científico es también importante establecer el número de pacientes/sujetos y la duración del experimento que

permita alcanzar suficiente evidencia para declarar la intervención o fármaco equivalente o superior a los ya establecidos.

8) *La supervisión independiente y la interrupción de la investigación*

Según acabamos de indicar, una investigación clínica se detiene cuando surge la evidencia de que se ha logrado la meta principal, de que se ha establecido que la intervención sometida a estudio es eficaz y segura, y tal vez superior a la del grupo control. Pero también se interrumpe cuando los riesgos y daños previstos e imprevistos hacen peligrar el bienestar integral de los sujetos participantes. La decisión al respecto puede tomarse con mayor objetividad por una junta que sea independiente de los investigadores y patrocinadores de la investigación, ya que estos últimos podrían experimentar conflictos de interés entre sus metas científicas y económicas y el bienestar de los sujetos investigados.

En los EE.UU. se recomienda que el IRB efectúe esta supervisión, mientras que en Australia es obligatorio establecer una junta adicional a la que realizó el examen inicial para la aprobación del ensayo. En todo caso, la junta ha de realizar un análisis estadístico sobre la evidencia de los resultados del experimento en cuestión, sobre los resultados de otras investigaciones comparables, y además un ejercicio ético en el sentido de velar para que la intervención experimental, una vez que sea segura, esté disponible para más pacientes.

También debe evitarse dar por concluida prematuramente la investigación poniendo así en peligro a los pacientes que podrían recibir la terapia en el futuro bajo condiciones de inseguridad.

9) *Conclusión*

Los experimentos clínicos plantean preocupaciones éticas adicionales a las incluidas en la formulación ética de la investigación con sujetos humanos en general. Se ha logrado un consenso internacional sobre ciertos aspectos éticos:

- a) Tanto el inicio como la finalización de la investigación clínica exige el "equipoise" en su sentido clínico, vale decir, el equilibrio entre diferencias surgidas entre expertos sobre intervenciones o fármacos considerados de algún beneficio y riesgo limitado, pero sin resolución en cuanto cuál es superior o menos riesgoso.
- b) La selección de la población para los grupos experimentales y de control ha de hacerse sin discriminación y facilitando la equidad de oportunidades y el compartir los beneficios y no sólo los riesgos.
- c) El criterio para dar por concluida una investigación debe tomar en cuenta las preferencias de los pacientes, tanto de los que están en estudio actualmente como los del futuro, en lo que hace a calidad de vida, y no limitarse al criterio estrictamente biomédico de mortalidad y morbilidad.

- d) Aunque son científicamente preferibles los grupos de control concurrentes y los que reciben placebos, las consideraciones éticas de honestidad y de confianza entre médico y paciente sugieren que tales grupos de control reciban la terapia establecida o, de no ser posible, se acuda a grupos pertenecientes a una etapa histórica previa al experimento actual.
- e) El azar en la selección de pacientes genera más problemas éticos de honestidad, con lo cual es preferible que los investigadores/médicos reconozcan ante sus pacientes la incertidumbre propia de la práctica médica.
- f) Aun cuando el ocultamiento sea de beneficio científico, los riesgos éticos de ocultar información y enmascarar terapias afectan adversamente tanto a los pacientes/sujetos como a su confianza hacia los profesionales de salud.
- g) Nos parece justificable la implementación de juntas independientes para la supervisión de los protocolos y para asegurar la meta del experimento y la seguridad y bienestar integral de los sujetos. Aun cuando existe consenso internacional de parte de los investigadores –según queda expresado en congresos y jornadas científicas–, resulta curioso que las instituciones estatales encargadas de estipular y dar a conocer la política pública mantengan un relativo silencio sobre estos temas fundamentales que hemos señalado.

Creo que los casos citados al inicio de esta ponencia deberían sacar a las entidades estadounidenses de su letargo. Parece que las entidades públicas responden retroactivamente cuando surgen situaciones extremas de violación de la dignidad e integridad de los sujetos o cuando técnicas innovadoras amenazan el status quo de la identidad de las personas (Genoma Humano/clonación).

Si bien las entidades públicas responden con directrices y criterios a modo de reglas y requisitos cuasi legales para imponerse a la comunidad científica, los desafíos apuntan más a la cuestión ética que reviste la mayor urgencia y profundidad. Para ser auténtica y eficaz, la ética debe enraizarse en convicciones que configuren un estilo personal de hacer ciencia, un estilo en el cual el científico sea una persona íntegra.

III. La ética científica y la ética médica o clínica

A. Ética científica

La tendencia actual es identificar el carácter ético del acto científico en términos de su intencionalidad y de los medios empleados para lograr su objetivo. Su intención sería el conocimiento en sí mismo o la resolución de problemas de interés humano en general; sus recursos son las virtudes intelectuales que fomentan la solidez, la coherencia y la fidelidad a las reglas de verificación constitutivas del saber científico.

En cuanto a los rasgos necesarios de una buena ciencia, podemos señalar al menos dos dimensiones:

- a) Las virtudes morales del científico en su calidad de persona: honestidad, fortaleza y paciencia, que sustentan el esfuerzo perseverante para formular hipótesis, diseñar experimentos, realizarlos, evaluarlos y publicar resultados.
- b) En el caso de investigar con seres humanos, el fiel seguimiento de los siguientes principios: el principio de beneficencia, a fin de promover el bien integral de las personas y evitar el daño en todo lo posible; el principio de autonomía, a fin de respetar la capacidad de deliberar y decidir de parte del paciente /sujeto; y el principio de justicia, a fin de velar por la equidad en la selección de sujetos y procurar la distribución apropiada de beneficios y riesgos.

B. Ética clínica

No obstante la credibilidad que la ética científica pueda suscitar, aún no resulta totalmente convincente cuando se trata de ensayos clínicos. Para completar el marco conceptual que enmarca el acto científico en su base moral, es preciso incorporar este acto en el acto clínico que goza de una calidad moral particular. El acto médico o clínico es constitutivamente un acto moral y ello no sólo en su intención de fomentar la salud y la vida al igual que prevenir la enfermedad y la muerte prematura, sino en la acción en sí, en cuanto supone una vinculación interpersonal, lo cual sugiere la necesidad del más alto cultivo de las virtudes intelectuales, morales y espirituales.

Pensamos que la ciencia o acto científico del ensayo clínico debe integrarse al acto clínico que centra su atención en el bienestar del paciente concreto y no en el conocimiento biomédico, aun cuando, a largo plazo, beneficie a muchos pacientes. En este sentido citamos a continuación un fragmento del libro de A. Brugarollas Masllorens, "*El ensayo clínico*"²:

"El enfoque integrado y personalizado, entendido como el abordaje multidisciplinario al servicio del enfermo, se basa en la premisa de la medicina humanística: el acto médico como compromiso interpersonal, el respeto al paciente como persona y la medicina en equipo. El desarrollo científico es parte fundamental del acto médico, pero en ningún caso constituye el objetivo prioritario, sino que se encuentra subordinado a los intereses del enfermo. El paciente puede ser objeto de ensayo cuando generosamente consiente a ello, siempre que el experimento no desplace sus legítimos derechos y conveniencias."

² Includo en: Polaino-Lorente, A. Manual de Bioética General. RIALP, 1994.

Pienso que la ética aplicada a la investigación científica no se reduce a regular los actos científicos desde una esfera externa y a modo de reglas cuasi - legales, sino que debe calar en la persona del científico biomédico en cuanto médico. Manteniendo la integridad de los actos médicos, la ética clínica sustenta y fortalece la ética científica. Concluimos con unas recomendaciones que se desprenden de la reflexión:

1. El ensayo clínico controlado está destinado a valorar aspectos que no pueden ser determinados de otra forma porque apuntan a valorar diferencias mínimas. El estudio secuencial, construyendo y perfeccionando gradual y progresivamente los métodos y técnicas, constituye el cauce normal de investigación porque utiliza y aprovecha los datos reunidos a escala individual. Sólo cabe diseñar estudios comparativos en el caso de programas acreditados que proporcionen diferencias mínimas.
2. El ensayo clínico debe haber considerado la posibilidad de otras alternativas terapéuticas, a las cuales ha descartado ante la evidencia de ser estas de menor eficacia. El médico asume la responsabilidad de no ofrecer un ensayo que tenga una probabilidad de respuesta desconocida, pero posiblemente baja, ignorando tratamientos cuyas respuestas son mínimas pero establecidas como seguras y de beneficio para el paciente. Se entiende que el médico también ha de suspender un estudio o modificar su curso en cuanto descubra otras alternativas de algún beneficio para el paciente.
3. El ensayo clínico debe procurar el bien de todos los pacientes o al menos proveer algún recurso de bienestar para ellos. De ahí que se eliminarían aquellos ensayos con un grupo de control en el que se utiliza un placebo, en vista de que esta modalidad intenta más bien demostrar la historia natural de la enfermedad sin tratamiento y no se centra en el bienestar clínico del paciente. Igualmente quedan sin recomendación ética los ensayos que fomentan el bien de futuros pacientes pero sacrificando al sujeto / paciente en la investigación clínica, a menos que este así lo indique expresa y libremente con plena responsabilidad.
4. Es preciso que el investigador evalúe los riesgos y posibles daños de su proyecto antes de iniciar el ensayo clínico, al igual que disponer de los recursos para prevenir, remediar o compensar cualquier daño que su investigación cause.
5. En resumidas cuentas, se trata de acentuar que la actividad científica ha de integrarse a las normas éticas que configuran el acto clínico en cuanto vinculación interpersonal de médico y paciente, de acuerdo a la ética del cuidado. *Es preciso que el afán de lograr un objetivo científico no induzca a desestimar la finalidad humana del acto clínico ni a sacrificar el bienestar de una persona concreta por el presunto bien de un mayor número de pacientes en el futuro.*