

Aspectos éticos de la investigación en seres humanos (*)

*Dra. Susana Vidal**

La investigación científica, compromete terrenos muy vastos del conocimiento y cada uno de ellos determina un ámbito de debate acerca de las perspectivas éticas que deberían establecer qué es lo correcto y qué no lo es.

Estos aspectos éticos representan una amplia área temática que se relaciona con la vida misma del hombre, entendida la investigación como una actividad humana que por ello compromete distintas cuestiones de valores.

Se parte entonces de la consideración que "la ciencia está íntimamente ligada a la cultura humana de la que forma parte a punto tal que sus descubrimientos están desprovistos de significado fuera de su contexto"¹.

La noción de qué se entiende por investigación científica ha sido acabadamente desarrollada en este tratado. Baste decir que en este capítulo se hará referencia a una parte del tema de la investigación científica, **los aspectos éticos** de los estudios médicos y conductuales concernientes a la salud humana y dentro de ellos los que comprometen en algún momento de su desarrollo la experimentación **en seres humanos**, es decir en la cual el "sujeto" de estudio es el ser humano, entendido como sujeto de investigación, tanto la que se lleva a cabo conjuntamente con la atención del paciente, (investigación clínica) como aquella que se desarrolla en pacientes u otras personas o con datos pertinentes a ellos, exclusivamente para contribuir a los conocimientos generalizables, (investigación biomédica no clínica)².

Por investigación clínica entonces se entiende el proceso de validación de distintas prácticas en la atención de la salud que se realizan en "sujetos humanos". La validación clínica es entonces la fase experimental que se realiza en seres humanos³.

Se pretende entonces aquí plantear y analizar las cuestiones éticas referidas a la investigación sobre sujetos humanos y la amplia temática que de ello emerge.

Existen evidentemente muchos otros temas como son algunos que serán solo abordados parcialmente por su complejidad y extensión referidos al enorme debate que ya desde hace algunos años se plantea sobre los objetivos de la ciencia, los móviles de la investigación científica, sus fuentes de financiación y los compromisos e intereses económicos y políticos que de ello devienen, todo lo cual se vincula a cuestiones de carácter político y de poder que necesariamente tienen enormes connotaciones éticas, pero que no será posible abordar en este trabajo.

Del mismo modo en lo referente a los aspectos éticos vinculados al investigador y su desempeño y a la investigación básica temas fundamentales pero que no se desarrollarán aquí. Finalmente quedará también pendiente el tema de los aspectos éticos de la investigación en animales que ha abierto un enorme debate en los últimos años⁴.

Una nueva disciplina. La Bioética

En los últimos 30 años se ha desarrollado extensamente una nueva disciplina que se ha ocupado de las cuestiones éticas vinculadas a temas emergentes del campo de la vida y la salud, la Bioética.

Esta disciplina ha pretendido reflejar un lugar común para la ética y la vida, la necesidad de armonizar los hechos con los valores, el ser con el deber ser, la ciencia con la conciencia⁵.

En sí mismo el neologismo creado por Potter⁶, es una novedad no solo terminológica sino en referencia al significado de sus componentes. Ética en el sentido de un nuevo ethos, secular, racional y autónomo y vida o bios en el sentido de un Bios tecnológico sometido al desmesurado avance científico técnico de los últimos años.

Diferentes causas han determinado el surgimiento de este nuevo capítulo del conocimiento. Brevemente se podrían resumir en tres categorías:

- 1) El avance científico tecnológico de los últimos 30 años que han enfrentado al hombre y a la sociedad a situaciones novedosas para las cuales no parece siempre haber una respuesta. Nuevas formas de nacer y de morir, el desarrollo del Proyecto Genoma Humano, las terapias génicas, el desarrollo de la biología molecular, son solo algunos ejemplos de esto.
- 2) El surgimiento de los derechos de los pacientes, resultado de la incorporación de la noción de autonomía del individuo en la medicina. Esta situación ha generado un nuevo modelo de relación médico paciente, en la que el protagonista es este último, dando lugar a su paradigmática representación en la clínica, el Consentimiento Informado.
- 3) Cambios en los sistemas sanitarios. Una noción de la salud como derecho, en el marco de nuevos modelos para los sistemas de salud, donde ésta ha pasado de ser un bien de producción a un bien de consumo, con recursos escasos que no se distribuyen de una manera equitativa, presentando el imperativo de establecer criterios de equidad para su distribución.

Con este marco puede entonces comprenderse mejor la definición que ha sido propuesta para la Bioética: **"Es el estudio sistemático de las conductas humanas en el área de las Ciencias de la vida y la atención de la salud, en tanto que dichas conductas se examinen a la luz de principios y valores morales"**⁷.

La Bioética no se limita al estudio de la ética médica sino que tiene un campo de estudio más amplio⁸:

Comprende los problemas relacionados con valores que surgen de todas las profesiones de la salud, incluso en las profesiones afines y las vinculadas con la salud mental.

Se aplica a las investigaciones biomédicas y sobre el comportamiento, independientemente que influya o no de forma directa en la terapéutica.

Aborda una amplia gama de cuestiones sociales, (salud pública, salud ocupacional e internacional y la ética del control de la natalidad, entre otras).

Va más allá de la vida y la salud humanas, en cuanto comprende cuestiones relativas a la vida de los animales y las plantas; por ejemplo en lo que concierne a experimentos con animales y a demandas ambientales conflictivas.

De este modo pretende poner luz sobre los problemas morales que emergen de las cuestiones relacionadas con el hombre y su entorno vital, esto es, su medio ambiente y todo lo referente a los aspectos biológicos, socioeconómicos, psicológicos, y axiológicos del individuo en el marco de su existencia real e histórica como parte de una sociedad determinada.

La Bioética ha pretendido ofrecer metodologías para la resolución de los conflictos éticos de las diferentes prácticas de la salud. Más bien diríamos con Gracia, "encontrar procedimientos o métodos de análisis de los problemas éticos, que permitan su estudio racional y la toma de decisiones correctas"⁹.

El propio surgimiento de la disciplina está íntimamente relacionado con la aparición a nivel nacional e internacional de recomendaciones éticas y legales para la experimentación humana¹⁰. Este antecedente es sumamente importante ya que la ética de la investigación en Seres Humanos ha sido desarrollada en el seno de la Bioética al mismo tiempo que le ha ido dando cuerpo y fundamentos en su constitución disciplinaria

Existe una tendencia a considerar que la investigación en seres humanos ha venido de la mano del método científico, pero sabemos que desde la medicina hipocrática ya se realizaban experimentaciones en seres humanos y desde entonces existía algún tipo de justificación. Siempre se ha planteado, de diferentes modos la

legitimidad ética de cualquier procedimiento que emplee al individuo como "medio" para obtener un conocimiento¹¹.

Sin embargo fue definitivamente con los primeros inicios de la Modernidad cuando el desarrollo científico de la medicina vio seriamente la luz y con él la participación de sujetos en la investigación.

Ya desde el Renacimiento se abre la puerta a un nuevo modelo de razonamiento que comenzó con la crítica y la destrucción del modelo estéril y oscurantista general.

La medicina europea de esta época y en especial la Italiana tuvieron ciertas características, era descriptiva, anatómica y mecanicista lo que estaba vinculado de algún modo con la estrecha relación que se planteó entre el arte, la administración, la economía y la medicina. *"El cuerpo humano fue disecado, explorado, medido, determinado y explicado como una máquina sumamente compleja"*¹², y aunque estas explicaciones no tenían la posibilidad de dar cuenta del tratamiento de las enfermedades todavía, era un primer paso hacia la experimentación con un sentido de aplicación del conocimiento.

No existía todavía una crítica al pensamiento tradicional de Galeno que, durante siglos rigió el conocimiento médico a partir de la "caída" de la escuela de Alejandría. Aunque se contaba con una buena anatomía, estaba al servicio de una mala fisiología.

El desarrollo del capitalismo emergente, tiene una relación absolutamente estrecha con el de la ciencia moderna "guardan una relación tan íntima que no se puede expresar simplemente en términos de causa efecto"¹³.

Justamente fueron las condiciones del surgimiento del capitalismo las que hicieron posible y necesario el surgimiento de la ciencia experimental y al finalizar este período, empezó a hacerse sentir el efecto inverso; la ciencia se trasformó en una adquisición permanente de la humanidad, mientras que el capitalismo *"únicamente representa una etapa transitoria en la evolución económica de la sociedad"...* *"si bien el capitalismo sirvió primero para hacer posible a la ciencia, después la ciencia ha servido para hacer innecesario al capitalismo"*¹⁴.

Los cambios en la ciencia determinaron lo que podría llamarse una verdadera revolución científica y cultural. Todos los supuestos intelectuales heredados de los griegos y canonizados por los teólogos musulmanes y cristianos terminaron por ser derrumbados para dar lugar a un sistema radicalmente nuevo, *"una nueva concepción del mundo cuantitativa, atómica, secular y extendida hasta el infinito, reemplazó a la antigua concepción cualitativa, continua, limitada y religiosa que los escolásticos, musulmanes y cristianos habían heredado de los griegos. El universo jerarquizado de Aristóteles cedió su lugar al mundo mecanicista de Newton"*¹⁵.

Más allá del modelo de desarrollo de la ciencia moderna, (vinculado tanto a actitudes mentales como a intereses materiales), surgen en esta época conjuntamente una nueva concepción del hombre y las primeras nociones de los derechos del individuo y de la autonomía individual; modelos estos que vienen a dar cuenta de una nueva forma de estructura económica y social. Esto dará lugar al surgimiento de los Derechos Humanos y a la posibilidad de considerarlos en referencia a la investigación científica.

La nueva clase emergente, la burguesía, tenía que encontrar su propio y nuevo sistema social, desarrollando a la vez su propio y nuevo sistema de ideas¹⁶.

El hombre investiga al hombre, pero entendido como poseedor de unos derechos civiles que recién muy a posteriori verán la luz en el campo de la ciencia y de la medicina.

Ya desde mucho tiempo atrás se realizaban experiencias con drogas, pero no eran con una metodología determinada o en el afán de investigar. La Medicina se dedicaba a diagnosticar pero no a curar.

Es claro que la medicina ha cambiado más en los últimos 50 años que en los 25 siglos de su historia y a pesar de ser cierto que siempre el médico ha tenido que justificar la investigación en sus pares, como sostiene Diego Gracia, del mismo modo es cierto que desde el surgimiento de la ciencia moderna y hasta mediados de este siglo la

mentalidad de los hombres de ciencia en general y de los médicos en particular respecto de la investigación en humanos sustentaba que esa justificación estaba dada por el progreso mismo de la ciencia, aún a costa del sacrificio y riesgos de los sujetos individualmente.

El modelo de investigación en sujetos humanos vino de la mano de la ciencia moderna y su promesa de progreso y crecimiento para la humanidad. Este fin de algún modo fue aceptado como un bien casi absoluto y de la mano de él también llegó su pretendida justificación ética.

La modernidad creó a la ciencia y con ella introdujo el presupuesto de su carácter valorativamente neutral en referencia a la ética.

Con el Positivismo científico, el modelo experimental de las ciencias naturales fue extrapolado a la medicina considerando al hombre como "objeto" de investigación de la ciencia biológica, del mismo modo que hasta entonces lo fueron distintas especies vegetales o animales. *"La ética por su parte se transformó en un producto consumado por el positivismo para el que coinciden ciencia y moral, moral y política. Para la ciencia positiva, ética positiva y derecho positivo, dominio técnico y gobierno civil en pos de los valores del bienestar y la libertad de los hombres"*¹⁷.

El enorme crecimiento tecnológico fue demandando cada vez investigaciones más complejas y con mayor grado de riesgos para los participantes.

Pero fue Nuremberg el punto de inflexión de esa concepción de la medicina. Desde los juicios realizados a 20 médicos y tres administradores que participaron en investigaciones degradantes e inhumanas sobre individuos, produciendo enormes sufrimientos y hasta la muerte, sin considerar en nada su consentimiento para realizarlas y llevándolas adelante mediante engaños y con objetivos sin ningún sentido científico y que en algunos casos solo significaban algún aportes para el mejoramiento en el rendimiento militar de los ejércitos nazi.

El horror evidenciado en las prácticas desarrolladas por el nazismo pusieron de pie a toda la humanidad y plantearon un cambio determinante en el paradigma del modelo de la ciencia.

Al igual que la Física perdió su inocencia en Hiroshima, la Medicina lo hizo en Auschwitz¹⁸.

En respuesta al conocimiento de estos hechos vergonzantes se hicieron las primeras declaraciones y códigos internacionales.

Nuremberg viene a refutar categóricamente la Doctrina del Positivismo Científico que sostiene que *"la ciencia no está totalmente supeditada a los estándares morales ordinarios, en parte porque sus incumbencias se encuentran por encima de estos estándares, y en parte porque una teoría de lo correcto y lo incorrecto puede ser determinada internamente por los científicos, sobre los terrenos de la ciencia"*¹⁹.

La ciencia no es neutral. No existe un modelo interno para evaluar éticamente sus resultados. Es la sociedad civil la que ha de establecer los valores que deberán regular la participación de sujetos humanos en la investigación y los resultados de la ciencia, en tanto ello signifique un riesgo para las sociedad en general y para los individuos en particular.

Esto es uno de los mayores cambios de paradigma de los últimos años, el paradigma de la ciencia y da lugar a una nueva noción, la prevalencia absoluta de los intereses del sujeto por encima de la ciencia y de la sociedad, (en este último sentido planteando un giro en referencia al modelo liberal utilitarista).

Desde esta perspectiva se plantea como indispensable en el proceso de elaboración de un proyecto de investigación en salud, que la consideración ética sea un componente presente en cada uno de los pasos que se van dando, afirmando y reforzando el verdadero objetivo que debe tener la investigación, el ser humano.

Antecedentes. Los Códigos, Reglamentaciones y Declaraciones

El primer código que pretendía establecer criterios de regulación para la investigación en seres humanos, paradójicamente se redactó en Alemania en 1931²⁰.

Este hecho parece ser de algún modo, un primer antecedente para demostrar la insuficiencia de los Códigos que planteaban desde una perspectiva genérica los puntos a considerar.

El **Código de Nuremberg** de 1947, fue el primer código en el que se plantea el derecho del individuo a dar su "consentimiento voluntario" y especifica la dimensión de este punto en tanto sostiene en su Art. 1 que el sujeto debe gozar de capacidad legal y competencia para realizar una elección libre y estar completa y verazmente informado para llevarla a cabo.

En 1948 la Asociación Médica Mundial adaptó a su código de ética los postulados de Nuremberg y los incorporó.

En 1953 se establece en EE.UU. a través de los National Institutes of Health, (NIH), (Institutos Nacionales de Salud), que en las clínicas pertenecientes a Bethesda en Maryland, para iniciar una investigación en sujetos humanos, esta deberá ser antes aprobada por un comité responsable²¹.

En el año 1962 se publica el libro "Statistical Methods in clinical and preventive medicine" por Sir Austin Bradford Hill quien plantea los conceptos básicos del ensayo clínico controlado y propone una teoría lógica y metodológica para la investigación en seres humanos, bases estas del modelo de validación²².

En ese mismo año se conocen los efectos adversos, (graves malformaciones congénitas), de la droga *talidomida*, (contergan). En EE.UU., lo que determina que se regule por ley que los laboratorios, previamente a la comercialización establezcan científicamente la seguridad y eficacia de las nuevas drogas, en lo que se llamó "enmienda de Kefauver- Harris".

Los efectos teratogénicos de la talidomida fueron una buena manifestación de la precariedad con la que se realizaban investigaciones farmacológicas y reavivó la polémica sobre los procedimientos de investigación y control de fármacos.

Los postulados de Nuremberg fueron revisados y enriquecidos en la **Declaración de Helsinki** en 1963, que del mismo modo adoptó la Asociación Médica Mundial. En ella se introduce ya la diferencia entre investigación terapéutica y no terapéutica.

Sin embargo hubo una segunda muestra de la insuficiencia de estos códigos que puso en alerta a todos los ámbitos de la sociedad civil. En 1966 Henry K. Beecher, un anesthesiólogo norteamericano publicó en New England Journal of Medicine un trabajo en el que se relevaron 22 investigaciones en seres humanos que se desarrollaban en EE.UU. en las cuales no se tenían en cuenta muchos de los enunciados de los Códigos de Nuremberg y Helsinki, particularmente en los referente al C. I. de los participantes²³.

Muchas de estas investigaciones se desarrollaban en poblaciones marginales o sobre grupos cautivos en los que la posibilidad de dar C. I. se encontraba sujeta a coerción y en otros se expresaba un evidente engaño a los participantes.

En 1969 la "National Welfare Rights Organizations" (NWRO), formuló peticiones ante las entidades profesionales y médicas para que incluyeran ciertos reclamos de los pacientes en sus normas éticas.

En 1972 sale a la luz la **Primera Carta de Derechos de los Pacientes**, que había sido adoptada y puesta en práctica por la Asociación Americana de Hospitales. El documento había sido elaborado en 1971 por la Comisión Conjunta de Acreditaciones de Hospitales.

En ese mismo año, 1972, toma estado público uno de los casos más mentados en lo referente a graves violaciones de los derechos humanos. Tuskegee Syphilis Study fue un estudio en 400 individuos varones de raza negra que padecían sífilis, con un grupo control de 200 individuos, (se realizó en el condado de Macon, estado de

Alabama, EE.UU.). Estos individuos eran estudiados con el objeto de realizar el seguimiento de la historia natural de la enfermedad desde 1932. No se informó a estas personas que ya desde el año 41 existía la penicilina para el tratamiento de la enfermedad, ni se les suministró el tratamiento específico hasta 1972. Al momento del descubrimiento varios de ellos habían ya muerto de terciarismo luético.

Muestra de la repercusión de este descubrimiento fue que el presidente de Estados Unidos pidió perdón públicamente a los familiares de esta investigación, recientemente, (1997).

Otro estudio que recibió gran difusión fue el de Willowbrook State Hospital. En él se inyectó virus de la hepatitis B a niños cautivos en una institución para débiles mentales, bajo coerción a sus padres de tener que retirarlos de la institución si no accedían. El objetivo era observar el desarrollo de esta infección y la inmunidad desarrollada.

Hubo al menos dos estudios más de estas características que tomaron estado público en EE.UU. y fueron publicados en revista de distribución masiva, causando un tremendo impacto en la sociedad.

Nuevamente el conjunto de la sociedad civil vio la necesidad de implementar mecanismos más eficientes para proteger a los sujetos de investigación y establecer lineamientos de acción para los casos concretos.

En ese mismo año el Public Health Service del DHEW, (Department of Health Education and Welfare), a través de los Institutos Nacionales de Salud determina los principios que deberían regular las investigaciones sobre seres humanos para poder obtener fondos públicos. Desde un año antes contaban ya con una guía institucional para la protección de sujetos humanos.

Así en 1974 se constituyó en EE.UU. la **National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research** por mandato del Congreso norteamericano con el objeto de que "llevara a cabo una completa investigación y estudio, para identificar los principios éticos básicos que deberían orientar la investigación biomédica y comportamental que compromete sujetos humanos"²⁴.

Se partía de considerar que los Códigos nos siempre eran de fácil aplicación en las situaciones particulares y demasiado complejas y que aún aplicándolos existían casos en los que había conflicto y no se podía resolver con la debida ecuanimidad.

La Comisión produjo 11 documentos y un informe final que se llamó **Informe Belmont**²⁵, en el cual se intentaba proponer un método para el análisis y evaluación de proyectos de investigación, teniendo en cuenta unos principios más amplios que proveyeran las bases sobre las que interpretar y aplicar algunas reglas específicas"²⁶.

Estos principios eran tres:

Principio de respeto por las personas

Principio de Beneficencia y No maleficencia y

Principio de Justicia

El informe Belmont es el primer documento que propone una metodologías para la evaluación y el análisis ético de protocolos de investigación en seres humanos.

En 1975 se elabora **la Declaración de Tokio (Helsinki II)** donde se revisan los postulados de Nuremberg y Helsinki I, introduciendo la necesidad de contar en cada caso con un Comité evaluador independiente. Esta Declaración fue revisada y corregida en Venecia en 1983 y en Hong Kong en 1989. Todas de gran alcance sobre la ética de la investigación en seres humanos (clínicas y no clínicas).

En 1978 se crea el **Ethical Advisory Board** para revisar las investigaciones sobre sujetos particularmente vulnerables. Se constituyó con el objetivo de continuar el trabajo de la National Commission pero sobre este tipo especial de sujetos de investigación.

En 1981 se forman por Ley Federal los **Institutional Review Board**, (Comité Institucional de revisión)²⁷. En la parte B de este documento fueron publicadas las

“Normas y regulaciones del Dto. de Salud y Servicios Humanos sobre la investigación en fetos, mujeres embarazadas, fecundación in vitro y prisioneros”²⁸.

A partir de estas regulaciones que forman por Ley estos Comités, (IRB) y establecen sus funciones, se sientan las bases para las llamadas **“Normas de buena práctica clínica”** recomendaciones para el buen hacer ético científico de los investigadores²⁹, que tuvieron una enorme difusión.

Entre 1979 y 1983 trabajó en EE.UU. la llamada **President Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research**, con el objeto de continuar el trabajo de la anterior National Commission y la clarificación y profundización de los problemas éticos de manera que sean más comprensibles por aquellos que debían analizarlos y evaluarlos. Esta comisión produjo 9 informes de los cuales 3 tomos son sobre C.I. en la práctica clínica y la investigación científica y dos trabajos están destinados a investigación en seres humanos.

Estaban así cumplimentados y previstos elementos vinculados a líneas generales y principios para ser aplicados a situaciones particulares. Los tres principios reflejan los tópicos más importantes a tener en cuenta en la investigación en sujetos como son el Consentimiento Informado, la relación riesgos beneficios y la selección equitativa de la muestra de un ensayo, (la selección de sujetos de experimentación), y la evaluación de quien gozará de los beneficios del estudio.

Surgieron posteriormente problemas emergentes de evaluar que aún cumpliendo con los códigos y los tres principios surgían nuevas problemáticas cuando se hacía referencia a poblaciones marginales, a países pobres, a investigaciones epidemiológicas, etc.

El desarrollo de la investigación a gran escala a partir de la década del setenta y el descubrimiento de estudios realizados sobre poblaciones cautivas o marginales, (ver antes), hicieron necesario crear códigos que protejan a cierto tipo de grupos vulnerables, en particular, (cosa que EE.UU. hizo a través de sus Leyes Federales), y a los países y regiones pobres y subdesarrollados en general, de otras más poderosas que comenzaron a realizar proyectos de origen foráneo en países del tercer mundo, en gran escala.

Este tipo de cuestiones plantean inmediatamente el primer principio que debe respetarse en la investigación, el de **justicia**. Mientras son las poblaciones marginales y empobrecidas las que sufren los riesgos de la investigación, son los países patrocinadores los que gozan de los beneficios de los resultados, y no *“la humanidad”* como suele sostenerse, ya que solo algunos tienen acceso a los beneficios de la investigación, (medicamentos, vacunas, tecnologías, etc.)

Varias son las razones que han pretendido justificar las investigaciones provenientes de países desarrollados³⁰.

- 1) que algunas enfermedades deben ser estudiadas en su propia región,
- 2) que en nuestros países los costos de investigación son más bajos y se pueden eludir reglamentos y requisitos que entorpecen los procedimientos
- 3) que en estos países no existen legislaciones o normativas que establezcan una forma de regulación o vigilancia ética de los proyectos de investigación en seres humanos o si los hay no se ha establecido quien debe aplicarlos.

En 1982 el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, **(CIOMS)** en colaboración con la Organización Mundial de la Salud **(OMS)** elaboró las **“Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”** las cuales pretendían adecuar y ofrecer un método eficaz para la aplicación de los principios éticos contenidos en Nuremberg y Helsinki a las realidades regionales particulares.

De este modo se hizo necesario plantear una normativa que se adecue a las realidades de los países en desarrollo o subdesarrollados para “proteger a poblaciones” y no solo ya a individuos aislados.

En 1987 la **Food and Drugs Administration** publicó una nueva revisión de las obligaciones de los promotores de ensayos clínicos.

Por su parte el **Consejo de Europa** vio del mismo modo la necesidad de establecer una normas para la Investigación en Seres Humanos que se redactaron bajo el nombre de "**Normas de la Buena Práctica Clínica**" (**BPC**). Siendo Inglaterra el país más adelantado en este sentido.

En 1991 se puso en práctica una nueva directriz, las Normas de BPC para ensayos clínicos con medicamentos de la Comunidad Económica Europea.

Las normas CIOMS OMS fueron revisadas en 1993 dando lugar a las "**Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres Humanos**".

Ya en 1991 se habían elaboraron las "**Pauta internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos**" de CIOMS- OMS.

En todos los casos se ha sugerido que los países adhieran a través de sus constituciones a estas declaraciones tratados o Códigos; y no son pocos los estados en los que se ha redactado una Ley de investigación en Seres Humanos con el objeto de implementar con formato de normativa legal lo que parece un deber general.

De este modo los IRB se han difundido rápidamente. No ha corrido la misma suerte en los países de América Latina donde el estado actual de las legislaciones no es tan alentador.

Los contenidos de los Códigos internacionales

Han sido definidos ya desde el **Código de Nuremberg** una serie de puntos que deben ser tenidos en cuenta en todo proyecto de investigación que comprometa sujetos humanos

Estos puntos fueron inicialmente

- 1) consentimiento voluntario del sujeto de investigación. Se refiere a que el consentimiento sea dado con libertad, sin coerción y con "suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia envuelta para permitirle tomar una decisión".
- 2) relación de riesgos beneficios del estudio.
- 3) objetivos del estudio y medición de los antecedentes existentes que justifiquen su realización.

En 1964, estos conceptos fueron ampliados en la **Declaración de Helsinki** en las llamadas "recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos" y establece la distinción fundamental entre *experimentación terapéutica y no terapéutica*. En sus principios generales plantea los siguientes tópicos:

- 1) establecer la fundamentación científica del estudio, (sus antecedentes y datos previos).
- 2) la condición del investigador, su experiencia acreditada.
- 3) el objetivo del estudio y sus riesgos.
- 4) relación riesgos beneficios.
- 5) hace alusión al estado de la personalidad del sujeto de investigación y la posibilidad de que se afecte durante el estudio, (no contemplado e Nuremberg).
- 6) consentimiento libre y lúcido del sujeto
- 7) necesidad de informar carácter, motivo y riegos del estudio
- 8) establecer la capacidad del sujeto de elegir y decidir.
- 9) incorpora la necesidad de que el consentimiento sea por escrito.

En 1975 la declaración de **Helsinki II (Tokio)** rectificó y amplió algunos conceptos.

- manifiesta la necesidad de que exista un protocolo experimental y su posterior evaluación por un comité independiente especialmente designado.
- exige solvencia científica del equipo investigador.
- hace referencia al resguardo de la privacidad del individuo
- plantea la necesidad de que los resultados publicados sean exactos.
- incluye ya explícitamente en un punto el tema de la información a cada voluntario que, en este caso menciona como "adecuada" y debe incluir objetivos, métodos, beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el experimento puede implicar, así como la posibilidad de abstenerse de participar o retirarse del estudio.
- el punto consentimiento se refiere a un consentimiento voluntario y consciente dado libremente, "preferentemente" por escrito.
- diferencia entre investigación clínica e investigación biomédica no clínica
- establece la inclusión en los protocolos de una "declaración de las consideraciones éticas implicadas".
- introduce tema ambientales y de respeto por los animales

El **Informe Belmont** de 1978

- establece una diferencia clara entre terapia, terapia experimental e investigación.
- incorpora un método para el análisis de los problemas éticos que surgen de la investigación en seres humanos, el modelo de los principios, (Autonomía, Beneficencia y Justicia).

Normas y Regulaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre la investigación. Normas y Regulaciones sobre la investigación en fetos, mujeres embarazadas, fecundación in vitro y prisioneros. EE.UU. 1981

- establece detalladamente objetivos, funciones y metodología de evaluación de los Comités de Ética de la investigación, (Institutional Review Board, IRB).
- ha servido de modelo para el diseño de otros estatutos de Comités.
- considera especialmente a grupos vulnerables y cautivos y la investigación en fetos y embriones.
- en sus partes C y D incluye protección para prisioneros y niños.

Directivas internacionales propuestas para la investigación biomédica en sujetos humanos. CIOMS - OMS, 1982.

- adecua las consideraciones de los Códigos internacionales a la realidad de los países subdesarrollados.

Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. CIOMS - OMS - Modificada en 1993 y 1996

- **Pauta 1:** Consentimiento Informado. Especial capítulo destinado a este fin con las explicitaciones referidas a la realidad local.
- **Pauta 2:** Información esencial para los posibles participantes en una investigación, "todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona asociada a su participación en la investigación" Lo que plantea un importante avance con respecto a otras declaraciones que se ampara en informar lo que "sea razonable".
- **Pauta 3:** Obligaciones de los investigadores con respecto al consentimiento informado.
- **Pauta 4:** Hace especial referencia al pago de incentivos, o sea los "incentivos indebidos", (que condicione la participación del sujeto en la investigación), y plantea la necesidad que un Comité de Ética de la Investigación Clínica CEIC, apruebe toda forma de pago reembolso o incentivo, (remuneración aceptable e inaceptable).

- **Las Pautas 5 a 8 y 11** se refieren especialmente al tratamiento de grupos vulnerables, estos son niños, personas con trastornos mentales o conductuales, personas que están en prisión, mujeres embarazadas o que amamantes y personas de comunidades subdesarrolladas .
- En este último caso se refiere especialmente a la necesidad expresa de su justificación y que sea aprobado por un CEIC donde haya representantes o consultores familiarizados con las costumbres y tradiciones de la comunidad en cuestión.
- **Pauta 10:** Se refiere a la distribución equitativa de costos y beneficios y hace referencia a "otros grupos vulnerables".
- **Pauta 12:** Protección de la confidencialidad de los participantes
- **Pauta 13:** Derechos de las personas a indemnizaciones.
- **Pauta 14:** Comités de Evaluación Ética. En referencia a su constitución. Se refiere a los estudios multicéntricos y propone una guía sobre la información que deben suministrar los investigadores.
- **Pauta 15:** Se refiere a las obligaciones del país patrocinador y del país anfitrión, (obligaciones respectivas).

Las pautas internacionales para la evaluación ética de estudios epidemiológicos. CIOMS- OMS Ginebra, 1991.

- plantea la necesidad de considerar formas de evaluación que consideren principios basados en la comunidad y no solo en el individuo aislado.
- realiza consideraciones en referencia al consentimiento informado en estudios de poblaciones. Introduce la noción de anuencia de la comunidad y de divulgación selectiva de información.
- se refiere especialmente al tema de confidencialidad de los datos, en estudios a gran escala.
- de igual manera en referencia al respeto por las costumbres sociales y la representación de un miembro de la comunidad en el Comité evaluador.
- exigencia de que los estudios epidemiológicos deban ser evaluados por un comité de revisión ética.

Los Comités de ética de la investigación en salud.

Hasta aquí se ha pretendido presentar las declaraciones y regulaciones que en los últimos 50 años se han diseñado en el intento de proteger al individuo y a las comunidades de daños generados por la investigación y los conceptos incluidos en ellas.

Desde que en Helsinki se propuso que los protocolos fueran evaluados por unos comités específicos, han tenido un marcado desarrollo los llamados Comités de ética de la investigación en salud (CEIS) o Comités de evaluación ética de protocolos de investigación, que como ya se ha visto antes, han tenido su origen en los IRB, (Institutional Review Board) de EE.UU.

Los CEIS son estructuras que tiene por objetivo "proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que son sujetos de investigación, haciendo respetar los principios éticos establecidos previamente"³¹.

Probablemente el riesgo más importante que puede presentarse es que este tipo de Comités se constituyan bajo presión de equipos patrocinadores o de los laboratorios promotores de un ensayo, conformándose con profesionales sin experiencia en la temática y formación específica, (aunque del mismo modo estas demandas, han sido consideradas como un incentivo para su desarrollo ³²). Por esa razón deben estar constituidos por profesionales con cierta autoridad y experiencia para poder aprobar o rechazar cualquier estudio y no verse presionados por investigadores de renombre.

Se ha sostenido en encuentros de Comités de ética de la salud que una Comisión Hospitalaria de ética asistencial, (CHEA), puede resolver sobre evaluación ética de

protocolos de investigación. Esta posición no es compartida por la mayor parte de la literatura internacional y por diversos autores en particular. En algunas publicaciones especialmente se ha sostenido que esta falta de diferenciación de funciones entre CEIS y CHEA, parece ser una característica de Argentina, quedando fuera de ella las instituciones sanitarias más prominentes que responden a las normativas internacionales para publicación en revistas científicas³³.

Algunas de las razones por las que deberían ser cuerpos orgánicos diferentes son:

- 1) Para la evaluación ética de protocolos de investigación se debe conocer acabadamente las regulaciones, reglamentaciones y legislaciones nacionales e internacionales vinculadas, es decir un orden externo, lo que no es material habitual de trabajo de los CHEA, que aparecen como la "conciencia" del hospital³⁴.
- 2) La relación con un CEIS es de tipo obligado obligado, esto significa que siempre debe consultarse y debe respetarse la decisión del Comité en todos los casos, a diferencia del CHEA que tiene una relación de tipo opcional opcional. En el primer caso se produce una resolución y en el segundo una recomendación.
- 3) La función de CEIS es "observar las consecuencias jurídicas derivadas de un quehacer científico temerario y velar por el respeto de la dignidad humana de los sujetos de investigación", a diferencia de los CHEA que realizan una verdadera "producción ética"³⁵, a través de la aplicación de una metodología de análisis del problema moral en la práctica clínica concreta.
- 4) La constitución de ambos comités es diferente. Los miembros del CEIS deben estar cualificados para la evaluación de protocolos de investigación clínica, lo que requiere de una formación específica.
- 5) Es poco probable que un comité que se ocupa de problemáticas de tipo asistencial tenga tiempo para dar cuenta de la evaluación ética de protocolos que demanda una gran atención. En particular teniendo en cuenta que en las instituciones no se libera de la carga horaria asistencial a quienes se dedican a esta actividad.

*Composición*³⁶:

El Comité de Ética de la Investigación debería estar constituido por

- a) dos médicos con experiencia en investigación biomédica no relacionados con la investigación a evaluar.
- b) un lego, (hombre o mujer) que pertenezca a la comunidad y pueda representar sus valores al revisar los proyectos de investigación
- c) un abogado
- d) un trabajador de la salud que no sea médico, (enfermero/a, técnico/a)
- e) un eticista que actúe como asesor permanente en ética de la investigación.

En distintas reglamentaciones se ha recomendado la presencia de un farmacólogo clínico y un metodólogo en investigación, como parte de este comité así como un miembro del CHEA³⁷. En este caso se refiere especialmente a ensayos clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica.

*Otras recomendaciones para su constitución*³⁸

- 1) por lo menos 5 miembros de distintas áreas
- 2) no todos del mismo sexo
- 3) incluir algunos no relacionados con la salud
- 4) no todos afiliados con la misma institución.
- 5) evitar conflictos de intereses.

De las decisiones

Las decisiones se pueden tomar por voto o por consenso. Si se rechaza un proyecto deben ser presentadas las razones por escrito. Son de cumplimiento obligado.

Dependencia

En general estos comités se forman a pedido de una institución, específicamente para la evaluación de un ensayo clínico, que puede ser un hospital o, en estructuras más centralizadas un Ministerio o una secretaría de Salud. También consejos de investigación nacionales o provinciales, etc.

La evaluación ética de protocolos

No es la intención de este capítulo la de presentar una metodología exhaustiva de evaluación ética de protocolos para lo que ya se ha escrito mucho y de gran valor.

Desde ya, quien decida ocupar un lugar en un CEIS debe prepararse en la temática de manera consciente y responsable porque en las manos de estas personas pueden estar las vidas y los destinos de muchos individuos. De ellos será la responsabilidad moral por los daños producidos en un estudio previamente aprobado cuando estas consecuencias ya se evidenciaran en el protocolo y hubieran sido pasadas por alto.

Existen distintas propuestas de pasos sistemáticos para la evaluación de protocolos

La ELABE, (Escuela Latinoamericana de Bioética) ha divulgado un documento muy interesante en referencia a esta temática que puede consultarse³⁹.

Del mismo modo es conocido el método propuesto por Diego Gracia en su libro ya clásico Procedimiento de decisión en Ética Clínica⁴⁰.

Y la respectiva adecuación a la evaluación ética de protocolos de investigación.

Lo que se propone aquí son una serie de pasos orientadores para la evaluación de los diferentes temas que deben ser observados en un protocolo.

El protocolo debe ser evaluado de acuerdo a **tres perspectivas principales** que son **Metodológicas, Legales y Éticas**.

1.- Evaluación metodológica

Existe consenso general en referencia a lo que debe evaluar un CEIS. En su mayoría los criterios han sido propuestos originalmente en las Normas y Regulaciones del Dpto. de Salud y Serv. Humanos en su apartado A, referido a política básica para la protección de sujetos humanos de investigación.

Un protocolo debe ser evaluado por profesionales cualificados que estén en condiciones de revisar proyectos de investigación científica y esto debe ser seriamente considerado ya que exige la presencia de un metodólogo en el comité evaluador o de una revisión previa.

En este punto se valorará lo que se ha llamado **"idoneidad del protocolo"** en relación con:

- Los objetivos generales planteados, su eficacia científica, la justificación de los riesgos y molestias previsibles ponderados en función de los beneficios esperados para el sujeto y la sociedad.
- Si se dispone de suficientes datos científicos, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales que garanticen que los riesgos a los que se expone al sujeto son admisibles.
- Debe evaluarse el diseño metodológico del protocolo para establecer si el mismo es adecuado y coherente con los objetivos planteados, así como la consideración acerca de la población seleccionada como participante y los criterios por los cuales esa selección se realiza.

Si la muestra no es adecuada se obtiene conclusiones incorrectas y por tanto los resultados del trabajo serán falsos.

- Evaluará la utilización de placebo en el ensayo y su necesidad desde una perspectiva metodológica
- Se realizará del mismo modo la evaluación de la idoneidad del equipo investigador. En este sentido parece sencillo comprender que aunque el diseño sea técnicamente correcto si el equipo no está constituido por personas idóneas para realizar la investigación no debe ser llevado adelante, (antecedentes de los investigadores, experiencia que los mismos tienen en la temática planteada).
- Debe evaluarse la información escrita para el participante que contenga el protocolo y la hoja de consentimiento para ser firmada . De igual modo si los participantes son niños o incapaces debe revisarse la hoja de Consentimiento para el responsable legal. Debe evaluarse la forma en que la información será suministrada, dato que debe incluir el protocolo, así como aclararse el tipo de consentimiento que se solicitará según el estudio.
- Deberá tenerse especial consideración cuando el estudio se realice en una población particularmente vulnerable, y la manera en que se obtiene el CI.
- Debe revisarse la previsión de compensación de daños y tratamientos para el sujeto participante en caso de daños producidos durante o posteriormente al ensayo pero atribuibles a él.

Debe constatarse la existencia de un seguro para respaldar las indemnizaciones por parte de los investigadores.

- Debe conocer y evaluar la corrección de las compensaciones que reciban los sujetos de investigación así como los investigadores para participar en el ensayo, (este punto se superpone con la evaluación ética).
- Debe evaluarse la forma en que se realizará el tratamiento de los datos y los resultados.

La evaluación técnica científica del protocolo parece ser en todos los casos el primer requisito ético a tener en cuenta. Un protocolo que técnicamente no es correcto o que su diseño metodológico está mal confeccionado desde ninguna perspectiva puede seguir siendo evaluado. Del mismo modo en lo referente a la experimentación con drogas es absolutamente indispensable contar con un informe farmacológico de la droga, los países en que está siendo utilizada, si está o no aprobada para la venta en otros lugares y si está a la venta en el medio donde se realiza el estudio y las dosis empleadas. Estos son solo algunas de las consideraciones que deben tenerse en cuenta en casos de utilización de drogas.

En referencia a la muestra en el caso de estudios multicéntricos debe constar cuales son los países que participan del estudio, los criterios de distribución y los países que recibirán los beneficios, (este punto también se superpone con la evaluación ética).

2.- Evaluación legal

En cada país debe tenerse un acabado conocimiento de las regulaciones y legislaciones existentes a nivel Nacional y Provincial que de algún modo se vinculen o establezcan los procedimientos a seguir en casos semejantes.

Ningún ensayo clínico puede plantear divergencias no solo con los códigos internacionales de ética de la investigación sino con todas las leyes existentes que guarden relación con el tema del ensayo, (por ejem. en Argentina Ley de Trasplantes, Ley de SIDA, etc.), y especialmente donde exista una ley de investigación en seres humanos, (Provincia de Bs. As. por ejem.)

Esto justifica la imperiosa necesidad que un abogado entendido en la temática sea miembro o asesore al comité evaluador.

Ningún protocolo puede ser considerado ético si no es legalmente correcto.

Consideraciones especiales

Antes de introducirse a la evaluación ética se harán algunas breves consideraciones en temas relevantes

El Consentimiento informado en investigación

Desde las primeras regulaciones lo que siempre ha emergido como prioritario ha sido la necesidad que el individuo dé su consentimiento antes de participar en una investigación. Esta noción que se plasma en el cuerpo teórico del Consentimiento informado, el concepto más desarrollado probablemente en este terreno, fue atravesando diferentes etapas hasta dar cuerpo a lo que hoy se conoce como la teoría y doctrina del Consentimiento Informado.

Ya en las Regulaciones de Alemania se contempla este derecho del Individuo (1931), pero es Nuremberg donde evidentemente se pone el acento en la participación voluntaria del sujeto. La noción fue perfeccionándose a partir de Helsinki y en las posteriores modificaciones de Tokio, Venecia y Hong Kong.

Se considera que ningún investigador puede comprometer a sujetos humanos en investigación a menos que haya obtenido el debido consentimiento del individuo o del representante legal autorizado. Asegurándose que el sujeto, luego de haber sido exhaustivamente informado y haber comprendido la información recibida, ha tomado una decisión en forma competente y voluntaria, esto es sin manipulación, coerción, influencia indebida, o intimidación de ningún tipo y de manera tal que su decisión responda a la propia escala de valores de su vida, (autenticidad, en especial a aquellos estudios que atentan contra las tradiciones o costumbres de un individuo o población).

La información deberá darse en un lenguaje que el individuo comprenda, ofreciéndole la oportunidad de que haga las preguntas que desee para aclarar sus dudas.

Lo que se debe informar

- El propósito de la investigación y la duración de su participación en ella, la descripción del procedimiento a ser llevado a cabo y como se realizó la selección de los participantes.
- Descripción de los riesgos esperables, (razonables) .
- Descripción de los beneficios para el sujeto o para otro que se espera razonablemente del estudio.
- Revelación de tratamientos alternativos al propuesto o cursos de acción diferentes.
- Referirse al grado de confidencialidad que los datos tendrán y si se podrá identificar en algún caso al sujeto.
- Explicación sobre compensación si se produjera un daño y cobertura de tratamientos médicos disponibles si ocurriera un daño.
- Establecer la forma de contacto con el equipo investigador y el responsable para que el sujeto realice las preguntas pertinentes.
- Aclarar que la participación es voluntaria y puede renunciar en el momento que así lo desee sin por ello tener ningún tipo de perjuicio.
- Debe realizar una "prueba de comprensión". Para constatar que el individuo efectivamente ha comprendido lo que se le ha explicado.

El CI debe estar documentado y firmado al pie por el sujeto de investigación o su representante legal con copia para la persona que firma.

Debe constar en el protocolo del ensayo la información que se dará al sujeto en forma verbal o escrita, (hoja de información al paciente).

En los casos de menores de edad o personas incapaces el CI lo otorgará siempre su representante legal por escrito., contando además en el caso de menores que sean mayores de 12 años con el asentimiento del menor.

Finalmente debe hacerse una especial consideración al tema de CI en poblaciones marginales, individuos analfabetos o cuando los estudios se realizan en regiones con características culturales muy diferentes a las del lugar de origen del estudio. Esto puede determinar dificultades en la comprensión de la información o francas presiones sobre los individuos, ya sea por un líder de la comunidad favorable con el estudio o por el reconocimiento que se tiene del médico en algunas poblaciones, en particular si es "extranjero", lo que podría violar el derecho a no participar del estudio.

Debe tenerse en cuenta que el C.I. constituye una protección imperfecta del sujeto de investigación que debe ser complementada con la evaluación ética del protocolo. No siempre que un individuo da su consentimiento el estudio puede realizarse.

Evaluación del Riesgo

La evaluación de los riesgos a los que se expone al sujeto de investigación ha sido una de las principales preocupaciones de los códigos y declaraciones, en particular establecer el límite ético de ese riesgo en cada sujeto en particular, así como cual es la justificación para exponer a una persona a algún riesgo en la búsqueda de un beneficio que puede ser para ella o para el resto de la sociedad. Esto último, la evaluación de los daños y beneficios esperados del estudio siempre deberán ser sopesados a la luz de la *noción de riesgo*.

Un ensayo clínico puede tener técnicamente un buen diseño pero tener un riesgo alto para los sujetos, debiendo ser rechazado.

Desde la National Commission existe la noción de riesgo mínimo que significa que los riesgos o daños que se prevén en la investigación propuesta no son mayores ni en magnitud ni en probabilidad, que los peligros ordinarios que se encuentran en la vida diaria o en los estudios rutinarios físicos o psicológicos.

A partir de entonces se trató de cuantificar el riesgo y se han diseñado unas tablas que establecen escalas de riesgos superiores al mínimo. Sin embargo se recomienda que un comité no apruebe un protocolo que tenga un riesgo superior al mínimo, salvo que esté escasamente por encima de él y debidamente justificado.

El riesgo se debe evaluar finalmente en relación con los beneficios esperados del estudio.

Utilización de placebo en ensayos clínicos

El placebo es un producto "no activo" que se emplea en un ensayo clínico en grupos controles para evaluar la eficacia terapéutica de un nuevo medicamento.

En los últimos años se ha tomado conocimiento de investigaciones donde se había realizado una utilización inadecuada del placebo con los consiguientes daños a los sujetos de investigación.

La crítica más fuerte que se ha hecho al uso excesivo de placebo está dirigida a la utilización del mismo en pacientes con patologías para las cuales ya existe una terapia validada⁴¹.

Ya en 1966 en las publicaciones de Beecher se dio a conocer al menos tres ejemplos donde los sujetos del grupo placebo padecían daños e incluso la muerte como consecuencia de su utilización⁴².

Desde una perspectiva ética solo se puede utilizar placebo en un grupo control cuando el riesgo de no tratamiento sea mínimo. Si el riesgo es superior al mínimo el trabajo no puede ser aprobado aunque el sujeto haya dado su CI para participar.

Se han propuesto unas recomendaciones para evaluar en qué condiciones el uso de placebo puede ser aceptado⁴³.

- 1) que no exista terapia establecida para la enfermedad que se estudia o que la que exista sea de eficacia no probada o que se asocie a una frecuencia elevada de efectos adversos.
- 2) que el placebo sea conocido como eficaz en la enfermedad en estudio.
- 3) que la patología en estudio tenga poco impacto sobre el estado general del paciente.

A pesar de ello los debates continúan en especial para investigaciones llevadas a cabo en países pobres donde no se cuenta con acceso a tratamientos eficaces para las patologías en estudio.

Selección equitativa de la muestra

Se refiere a que la distribución de riesgos y beneficios esperados de la investigación sea equitativa. En este punto deben considerarse los criterios para la selección de los participantes en primer lugar. Una muestra puede estar metodológicamente bien planteada, pero ser éticamente cuestionable. Por ejemplo cuando se toma una población cautiva, (prisioneros por ejemplo) para evaluar determinada medicación que entraña riesgos. Generalmente esos individuos no pueden beneficiarse con el tratamiento una vez aprobado el producto, (por sus costos o por otras razones). Esto ocurre con mucha frecuencia en el caso de grupos de bajos recursos. La pobreza es un criterio de vulnerabilidad.

Esta selección se refiere tanto a los individuos de una misma población participante de un estudio, como los estudios entre distintas comunidades que padecen un mismo problema que se pretende investigar, (especialmente en las investigaciones epidemiológicas) y entre países en el caso de los estudios internacionales o los llamados multicéntricos, particularmente cuando se originan en países centrales y se desarrollan en países del tercer mundo.

3.- Evaluación ética

PASO 1: Los Códigos y Declaraciones

En muchos casos la sola evaluación a la luz de los códigos es suficiente para rechazar un protocolo de investigación.

A pesar de ello se ha sostenido desde la National Commission que es frecuente que la aplicación de las pautas y reglamentaciones encontradas en los códigos no siempre resulte sencilla para los integrantes de los comités ante las situaciones concretas, (como ya se ha mencionado antes).

PASO 2: La aplicación. Los Principios de la Bioética

Desde el Informe Belmont en 1979 se cuenta con una modalidad para la resolución de problemas de carácter ético emergentes de la investigación en seres humanos y su aplicación práctica.

El modelo de los principios ofrecido por dicho informe actualmente es un instrumento muy empleado para la revisión ética de protocolos de investigación con sujetos humanos.

El modelo, sin embargo ha recibido muchas críticas que han dado a uno de los más importantes debates en la materia, sin embargo dada su importancia práctica serán revisados a continuación⁴⁴:

Principio de respeto por las personas, incorpora al menos dos convicciones éticas, primera que los individuos deberán ser tratados como entes autónomos y segunda, que las personas cuya autonomía está disminuida deben ser objeto de protección. Define "persona autónoma" como el individuo capaz de deliberar sobre sus objetivos personales y actuar bajo la dirección de esta deliberación

Principio de Beneficencia Han sido formuladas dos reglas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia, 1.-no hacer daño y 2.-extremar los posibles beneficios y minimizar los posibles riesgos.

Principio de Justicia: en referencia a imparcialidad en la distribución de los riesgos y beneficios y la noción de equidad en “los iguales deben ser tratados igualitariamente”.

En referencia al principio de No Maleficencia, que en el informe Belmont formaba parte de la contracara del de Beneficencia, ha sido expresamente separado como un principio independiente del anterior y con una historia y significación específica, por autores de relevancia ⁴⁵

Elementos a considerar dentro de cada uno de los principios ⁴⁶

Principio de autonomía

- 1) Consentimiento informado.
- 2) Confidencialidad de los datos, (respeto a la intimidad y privacidad del sujeto).

Principio de beneficencia

En el sentido de “prevenir el daño, hacer o fomentar el bien o contrarrestar el daño”.

- 1) Evaluación de los beneficios del estudio y sus destinatarios, (esto debe estar en relación con los riesgos y quienes los van a soportar o sea No Maleficencia).
- 2) Protección de grupos vulnerables, (establecer el beneficio directo de los mismos)
- 3) Decisiones de sustitución, (CI por representante legal de menores de edad o incapaces).
- 4) Protección del mayor beneficio del incapaz
- 5) Evaluación de si es una investigación terapéutica y no terapéutica.

Principio de no maleficencia

En el sentido de “omisión o no comisión de actos que puedan producir daño”.

- 1) Debe considerarse en este punto el primer paso de la evaluación, la corrección del protocolo, (evaluación metodológica)
- 2) Consideración de riesgos para el participante, (evaluar el grado de riesgo).
- 3) Relación riesgos / beneficios.
- 4) Utilización ética de placebo

Principio de justicia

- 1) Selección equitativa de la muestra
- 2) Evaluar si existe algún método de clasificación de las personas y cual es el criterio utilizado.
- 3) En estudios multicéntricos evaluar los criterios para incluir países, regiones o centros determinados.
- 4) Compensación de daños y seguros contra riesgos
- 5) Evaluación de la remuneración en Fase 1 del Ensayo Clínico, (en individuos sanos).
- 6) Establecer la distribución de los beneficios.

Evidentemente aunque los principios son de fácil comprensión, las dificultades aparecen en su aplicación práctica y en especial, cuando dos de ellos se confrontan, planteándose un interrogante sobre cómo podría priorizarse uno sobre otro si todos son considerados *prima face*, la respuesta habitual ha sido la de considerar que han de priorizarse en función de las consecuencia, convirtiendo por tanto al modelo en consecuencialista.

Este es una de los pilares de la crítica que ha recibido el modelo de principios, según la cual oculta en realidad una modalidad pragmático liberal en el método de evaluación.

Diego Gracia ha propuesto una metodología en **dos niveles** y un **sistema de referencia moral**⁴⁷, que intenta dar cuenta de estas dificultades, creemos sin lograrlo.

En el *primer nivel* se encuentran dos principios que se consideran de carácter absoluto y deben respetarse siempre: Justicia y No Maleficencia.

Todo experimento que afecte a uno de ellos debe ser prohibido, (por ejem.: mal diseño del protocolo, existencia de daños para el sujeto no justificados, selección discriminatoria de la muestra, etc.).

En el *segundo nivel* se encuentran los otros principios a los cuales se les otorga un valor "relativo": Beneficencia y Autonomía

Lo relativo se refiere a su mutua complementariedad, el respeto extremo de uno de ellos lesiona al otro, (Ejemplo: aunque un investigador quiere llevar adelante un proyecto que considera beneficioso, si el sujeto no da su CI no puede realizarse).

Conclusión. Temas abiertos

La ética de la investigación científica se plantea como un capítulo esencial en el campo de la ciencia en general y de la investigación en seres humanos en particular.

Las ya evidentes manifestaciones de un mundo bajo un modelo globalizado ponen a los países subdesarrollados ante un fuerte llamado de atención.

Las consecuencias derivadas de un modelo regido por las leyes del mercado que ha afectado derechos básicos de los individuos, aplicado sin ninguna consideración por la dignidad de las personas, particularmente en países con estados que progresivamente se desentienden de la salud pública, donde grandes franjas de la población padece enfermedades de la pobreza, existe analfabetismo, desocupación y exclusión social, ponen a estos individuos ante una desprotección aún mayor.

En este contexto y a entender por los escasos relevamientos realizados, parece poco probable que las pautas y los códigos internacionales sean respetados en el terreno de la investigación en seres humanos.

Esta realidad plantea un imperativo para los países pobres y las comunidades del Tercer Mundo (y porque no para los excluidos del primer mundo), de desarrollar modelos locales de control, regulaciones rigurosas y evaluación sistemática de protocolos de investigación en humanos.

Parece paradójico que en lo que podrían llamarse "países vulnerables" no existan prácticamente legislaciones o reglamentaciones locales, ni comités de evaluación a la altura de la indefensión de sus poblaciones y que las autoridades políticas no manifiesten un interés evidente por desarrollar y respaldar iniciativas en este sentido.

Pero más allá de lo establecido por los códigos, las reglamentaciones, las leyes y los comités, parece necesario que sean los propios investigadores los que ya "nunca más" se planteen un objetivo científico en el cual el sujeto humano sea solo un "medio".

Solamente esto hará posible que Nuremberg y Tuskegee sean solo un fragmento más de los hechos que en la historia de la humanidad se recuerdan como lamentables y de los que nunca deberemos terminar de arrepentirnos.

Finalmente el llamado de atención se pone ante nuevas formas de investigación en biología molecular y genética que pueden determinar daños irreparables para las generaciones futuras.

Es probablemente aquí donde se deberá aguzar la imaginación para elaborar principios capaces de predecir anticipadamente consecuencias lamentables para el destino de la humanidad.

Se están comenzando a evidenciar la repercusión que la aplicación a largo plazo de los nuevos avances tecno científicos tienen en las distintas culturas, en el sentido de reformular modelos sociales existentes, (la filiación a partir de la fertilización asistida es

un buen ejemplo de ello), y esto también es una consecuencia de la investigación a la que rara vez se hace alusión.

La investigación en embriones menores de 14 días ha reabierto el debate, (que comenzó con el aborto), acerca de la definición de persona humana y la deliberación acerca de si serán necesarios nuevos códigos para estas investigaciones o se aplicarán los ya existentes.

Dolly, (primera oveja producto de la clonación), es el resultado de una experiencia científica que ha generado un estallido común de la humanidad: "EN SERES HUMANOS, NO".

Lo que evidentemente emerge es la pregunta sobre si no es la ciencia la que está determinando los nuevos roles y modelos sociales que caracterizan este fin de siglo y cuales son las estrategias que la sociedad tiene para dar cuenta de ellos.

Como sea, quienes se comprometan en la tarea de evaluación ética, no deberían limitarse a una mera acción "técnica", sino tener la capacidad de dimensionar la problemática ética en su justa medida y contar con la sensibilidad para percibir el lugar del sufrimiento humano, detectando las armas para evitarlo y combatirlo.

Solo en la asunción de esta responsabilidad se puede incidir de algún modo sobre la realidad.

Porque si algo se espera de estos comités es que colaboren en que la sociedad esté constituida por hombres un poco más libres y un poco más dignos.

Agradecimientos

Mi especial agradecimiento al Dr. Jacobo Sabulsky por su invitación a incluir este trabajo en su libro. - S.V.

* Publicado en: Sabulsky, Jacobo. **Investigación Científica en Salud-Enfermedad**. Ed. Kosmos, Córdoba, 1998, pp. 243-273

* Médica. Internista. Esp. en Bioética Fundamental. Magister en Bioética. Coordinadora del Area de Bioética del Ministerio de Salud. Directora del Centro de Investigación en Bioética BIO&SUR. Miembro del Consejo de Etica y DDHH en investigación Biomédica de la Secretaria de DDHH de la Nación. Miembro del Consejo Asesor de la Red Latinoamericana de Bioética de UNESCO.

¹ Meeroff, Marcos. Medicina Antropológica. Asociación Médica Argentina. La Prensa Médica Argentina. Buenos Aires, 1992.

² Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, (CIOMS). Organización Mundial de la Salud. (OMS), 1996.

³ Gracia, Diego. Conferencia dictada en el "Taller y Conferencias de Bioética". Hospital Italiano de Bs. As. Dto. de Docencia e Investigación. 4 al 7 de Setiembre, 1995.

⁴ Singer, Peter. Etica Práctica. Segunda Ed. Cambridge University Press, 1995.

⁵ Mainetti, José A. "Bioética y revolución reproductiva". Quirón. Vol. 24. Nro 1, 1993. pp. 48-54.

⁶ Van Rensenlaer Potter, un oncólogo norteamericano, fue quien en 1970 propuso la palabra Bioética en su clásico libro "Bioética un puente hacia el futuro".

⁷ Reich, W. T. Encyclopedia of Bioethics. S&S. MacMillan. The Free Press. New York, 1978.

⁸ Reich, W. Op cit

⁹ Gracia Guillen, Diego. "Métodos de análisis de Problemas Éticos en la Clínica Humana". Separata de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CIX. Cuaderno Segundo. Madrid, 1992.

¹⁰ Mainetti, José Alberto. Bioética Ilustrada. Ed. Quirón. La Plata, 1994. pp. 92-104.

¹¹ Gracia, D. Op cit 3.

¹² Bernal, John D. La Ciencia en la Historia. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. Editorial Nueva Imagen. Mexico.

¹³ Bernal, J. Op cit.

¹⁴ Bernal, J. Op cit.

¹⁵ Bernal, J. Op cit.

¹⁶ Bernal, J. Op cit.

¹⁷ Mainetti, José A. Crisis de la Razón Médica. Introducción a la filosofía de la Medicina. Ed. Quirón. La Plata, 1988.

¹⁸ Lorda, Pablo S. Barrio Cantalejo, Ines. "Un marco Histórico para una nueva disciplina: la Bioética". Med. Clínica. Vol. 105, Número 15, Barcelona, 1995, pp. 583-597

¹⁹ Forcht Dagi, Teo. "Changing the paradigm for Informed Consent. The journal of Clinical Ethics. Vol 5, Number 3. 1994. pp. 246-250

²⁰ Sass H.M. "Reichsrundschreiben 1931: Pre- Nuremberg German Regulations concerning New Therapy and Human Experimentation". The Journal of Medicine and Philosophy. 8: 99-111, 1983. cit. en Kottow. Miguel L. "Investigación en Seres Humanos. Principios Eticos Internacionales". Cuadernos del Programa Reg. de Bioética. OPS. Nro. 3., 1996. pp. 41-52.

²¹ Abel, Francesc. "Comités de Bioética: Necesidad, Estructura y Funcionamiento". Labor Hospitalaria Nro. 229. España. pp. 136-146.

²² Bradford Hill, A. Statistical method in clinical and preventive medicine. Livingstone, Edimburgh, 1962. Nota: Ya en 1946 el Medical Research Council del Reino Unido había iniciado el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado de la historia. Se trataba de un estudio sobre la eficacia de la estreptomycin en el tratamiento de la Tuberculosis y se realizó bajo los auspicios de Sir A. Bradford Hill publicándose dos años más tarde.

²³ Beecher, Henry K. "Ethics and Clinical Research". New England Journal of Medicine. 274 : 28-30, 1966.

²⁴ Beauchamp, Tom; Childress, James, F. "Principles of Biomedical Ethics. Second Edition. New York Oxford. Oxford University Press, 1983, pp. 14-15.

²⁵ Informe Belmont. En Ministerio de Sanidad y Consumo. Ensayos Clínicos en España (1982- 1988). Anexo 4 (The Belmont Report). Madrid, 1990. Esta es la traducción española.

²⁶ Informe Belmont. Op cit 25.

²⁷ Department of Health and Human Service Rules and Regulations Doc 45 CFR 46. En Levine, Robert. Ethics and Regulations of Clínical Research. Second Ed. Yale University Press. New Haven and London.

²⁸ Normas y regulaciones del Dto. de Salud y Servicios Humanos sobre la investigación en fetos, mujeres embarazadas, fecundación in vitro y prisioneros. Código de Regulaciones Federales. Doc. 45 CFR 46. EE.UU.

²⁹ Lorda, Simón; Barrio Cantalejo. Op cit 18.

³⁰ Serrano Lavertu, D.; Linares, Ana M. "Principios éticos de la investigación biomédica en seres humanos: aplicación y limitaciones en América Latina". Boletín de OPS. Vol 108, Nros. 5 y 6, 1990. pp. 489-499

³¹ Salas, Sofía. "Estructura y Función de los Comités de Ética de la Investigación Clínica". Cuadernos del Programa Regional de Bioética. Nro. 3 OPS. OMS. pp. 89-105.

³² Serrano Lavertu, D. Op cit. 30

³³ Macklin, Ruth; Luna, Florencia. "Bioethics in Argentina: A country report". Bioethics. Vol 10, Number 2. Blackwell Publishers Ltd. 1996.

³⁴ Tealdi, Juan Carlos; Mainetti, José Alberto. "Los Comités hospitalarios de ética". Boletín de la OPS. Vol 108, (5-6), 1990. pp.431-438.

³⁵ Tealdi, J.C.; Mainetti. José. Op cit. 34

³⁶ Tealdi, Juan C. Recomendaciones para el funcionamiento de Comités de Etica de la Investigación. CEMIC. En Manual del Primer Encuentro Nacional de Comités de Etica de la Salud. Red Reg. de Comités de Etica. ELABE. Gonnet. Bs. As., 1997.

³⁷ Ministerio de Sanidad y Consumo. 12483. Real Decreto 561/1993. España

³⁸ Salas, S. Op cit. 31.

³⁹ CEMIC. Dirección de Investigación. "Guía para un estatuto del Comité de Ética de la Investigación" Publicado en el Manual del Primer encuentro de Comités de la Salud. Op cit. 36.

⁴⁰ Gracia, Diego. Procedimientos de Decisión en Ética Clínica. EUDEMA. Madrid. S.A., 1991.

⁴¹ García Alonzo, Fernando. "El placebo en ensayos clínicos con medicamentos". Cuadernos del Programa Reegional de Bioética. Nro.3, 1996. pp. 29-40.

⁴² Beecher, H. Op cit. 23. Como ejemplo de ellos: Penicilina vs. placebo en el tratamiento de infecciones por estreptococo, Cloranfenicol Vs. placebo en el tratamiento de la fiebre tifoidea, etc.

⁴³ García Alonzo, F. Op cit. 41.

⁴⁴ Informe Belmont. Op cit. 25

⁴⁵ Gracia, Diego. Primum non nocere. El Principio de No Maleficencia como fundamento de la Etica Médica. Instituto de España. Real Academia de Medicina. Madrid, 1990.

⁴⁶ Gracia, Diego. Op cit. 3

⁴⁷ Gracia, Diego. Op cit. 40.