

Cuadernos
de la Fundació **23**
Víctor Grífols i Lucas

La ética y la investigación clínica

Ruth Macklin

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS

411471
23/03/10

23

La ética y la investigación clínica

Cuadernos
de la Fundació **23**
Víctor Grífols i Lucas

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS

La ética y la investigación clínica

Ruth Macklin

SUMARIO

Pág.

Presentación <i>Victoria Camps</i>	7
La ética de la investigación en la actualidad: ¿qué problemas se presentan a los investigadores y a los comités de ética?.....	10
La ética en la investigación multinacional.....	36
Zonas grises: ¿qué es y qué no es investigación?	54
Acerca de la autora: Ruth Macklin.....	71
Títulos publicados.....	72

PRESENTACIÓN

Se olvida a menudo que uno de los factores que impulsó más el desarrollo de la bioética fue la necesidad y también la voluntad de acabar con los abusos en la investigación médica con seres humanos. Más allá de los experimentos realizados por los nazis con los prisioneros judíos, que excluyen por su propia crueldad cualquier examen ético, en la segunda mitad del siglo XX se había ido produciendo una serie de episodios de investigación con humanos, que han pasado a la historia como ejemplos de prácticas que no cumplían las exigencias éticas más elementales. Como primera respuesta a tal forma de actuar, el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki determinaron unos principios y unas pautas destinados a fijar las obligaciones básicas de los investigadores con respecto a los sujetos utilizados para el desarrollo de la investigación. A partir de tales declaraciones de principios y del establecimiento de comités éticos de evaluación de los protocolos de ensayos clínicos ya no todo vale en el modo y manera de realizar una investigación que necesite experimentar con sujetos humanos.

Aún así, las preguntas siguen siendo muchas, las posibilidades científicas y técnicas se hacen más complejas, y los criterios éticos establecidos son sólo criterios cuya aplicación e interpretación correcta no es nunca automática. Para plantear algunos de los interrogantes que hoy acucian al investigador responsable estuvo en Barcelona la filósofa Ruth Macklin, una de las expertas en bioética más preclaras y reconocidas a nivel internacional. Fue invitada a hacerse cargo de la tercera sesión de «Conferencias Josep Egozcue» que organiza anualmente la Fundació Víctor Grífols i Lucas. El texto de las conferencias es el que se reproduce en las páginas que siguen.

En la conferencia introductoria, Ruth Macklin planteó una cuestión que puede parecer superflua a estas alturas: ¿qué importancia tiene la ética para la investigación? Parece superflua pero no lo es en absoluto si tenemos en cuenta que los investigadores se enfrentan a una serie de desafíos complicados para mantener la integridad y la coherencia de los tres principios de la bioética enunciados por el celeberrimo Informe Belmont: el respeto a la autonomía de las personas, la

beneficencia y la justicia. A la luz de dichos principios, ciertas preguntas no tienen aún respuestas que se reflejen en prácticas totalmente satisfactorias. Para empezar, el tan discutido «consentimiento informado» exige una evaluación permanente que ponga de manifiesto si la información dada al paciente es de veras comprensiva y adecuada a sus necesidades e intereses y si está realmente garantizada la voluntariedad de los sujetos de los ensayos clínicos. Asimismo hay que preguntarse cuál es y debe ser el beneficio que el paciente recibe al ser incluido en un ensayo y si ese posible beneficio responde a los principios básicos de la justicia distributiva que mandan no excluir a nadie del derecho a la protección de la salud. El hecho de que casi siempre el investigador que propone el ensayo y el médico que atiende al paciente sean la misma persona puede confundir al paciente llevándole a creer que se beneficiará directamente de la inclusión en el ensayo o restándole libertad para actuar sin presiones de ningún tipo. Es un aspecto en el que Macklin puso especial énfasis y que no suele ser cuestionado ni discutido en los foros que se refieren a la ética de la investigación con seres humanos.

La segunda conferencia aborda la cuestión de la ética en la investigación multinacional. Es sabido que cada vez existen más ensayos clínicos multinacionales, que se realizan en países con tradiciones culturales y criterios éticos distintos, y también que la industria y los promotores procedentes de los países industrializados tienden a realizar algunas o muchas de sus investigaciones en países en vías de desarrollo. Existe la posibilidad de que los sujetos de dichos países sean víctimas de explotaciones diversas, debido a su especial vulnerabilidad. La falta de formación, la pobreza, las costumbres ancestrales, los prejuicios, pueden propiciar la falta de escrúpulos y una doble vara de medir las exigencias éticas al aplicarlas en uno u otro lugar. Por otro lado, es preciso plantearse seriamente qué beneficios se les debe a los sujetos que participan en una investigación no sólo durante sino incluso una vez finalizado el ensayo clínico. Y quién debe asumir tal obligación, o quién debe exigir que sea asumida. La coartada del relativismo ético, en nombre de la diversidad cultural, puede llevar a aflojar los requisitos éticos cuando los ensayos tienen lugar en países con tradiciones distintas de la nuestra. Pero no vale, afirma con rotundidad Macklin, acudir a la excusa del «imperialismo ético» para saltarse normas que debieran aplicarse universalmente.

Finalmente, el último capítulo de las conferencias se refiere a lo que Macklin llama las «zonas grises» de la investigación. Es cierto que cada vez se investiga más y que es corriente aprovechar ciertos fenómenos del ámbito sanitario, como pueden serlo muchos de los que afectan a la salud pública, no sólo para tratar y controlar, por ejemplo, una epidemia, sino para investigar ciertos aspectos de la misma. Si eso es investigación, ¿qué requisitos éticos deben exigirse? La misma pregunta es pertinente al respecto de los llamados «tratamientos de referencias»: ¿quién determina que lo son y cómo debe hacerse? O los programas destinados a mejorar la calidad de asistencia en los hospitales. ¿Cómo llevarlos a cabo sin menoscabar la intimidad de las personas y el respeto que se les debe? ¿Es siempre necesario someter la supuesta «investigación» al visto bueno de un comité de ética? Estamos aquí ante un tema aún poco tratado por la bioética, pero que inquieta y preocupa a los profesionales sanitarios.

Con la publicación de estas conferencias, la Fundación pretende aportar más elementos para una discusión interminable porque tanto el desarrollo de la investigación médica como el diálogo en torno al sentido y alcance de los principios éticos y los derechos humanos, nos ponen delante de desafíos que no podemos dejar de afrontar. Como dice expresamente la autora de estas páginas, además de los principios éticos, es preciso que los profesionales se comprometan con ellos pues sólo si lo hacen se generará la confianza imprescindible entre los pacientes y los médicos e investigadores.

Victoria Camps
Presidenta

**La ética de la
investigación en
la actualidad: ¿qué
problemas se presentan
a los investigadores y a
los comités de ética?**

La respuesta a la pregunta «¿Qué importancia tiene la ética en la investigación?» pudiera parecer obvia, pero merece la pena extendernos un poco. En primer lugar, los seres humanos que se someten a investigaciones pueden sufrir daños. Puesto que son médicos quienes realizan la mayoría de las investigaciones con seres humanos, cabe recordar la antigua consigna que exige a los facultativos «abstenerse de hacer daño». En la investigación, sin embargo, no se pueden anticipar todos los riesgos, ya que la actividad en sí misma entraña aspectos novedosos. Y debido precisamente a esta novedad, el daño causado por un estudio de investigación puede acabar siendo mayor que los beneficios que pudiera reportar. La adopción de una serie de protecciones y garantías para reducir al máximo la posibilidad de que los sujetos resulten perjudicados es, pues, imprescindible.

No obstante, el daño no se presenta como la única categoría ética relacionada con la investigación; los sujetos humanos también pueden sufrir *injusticias*, incluso sin haber sido dañados. El uso de personas como «simples medios» o «instrumentos» para el beneficio de otros supone un trato injusto, puesto que viola un principio ético fundamental¹. Un ejemplo evidente en el campo de la investigación sería la experimentación con personas sin su conocimiento o consentimiento. Otras situaciones de agravios a personas que puede que no causen daño serían, por ejemplo, decirles mentiras –aunque no las descubran–, no guardar promesas hechas de buena fe, y someterlas a engaño –aunque las víctimas no lo sepan ni lo descubran–.

1. La definición clásica de este principio se expresa en el «imperativo categórico» formulado por Immanuel Kant, el filósofo alemán, en *Fundamentación de la metafísica de las costumbres*, su gran obra sobre ética, publicada en 1785: «Obra de tal modo que uses la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre como un fin al mismo tiempo y nunca solamente como un medio».

Abusos cometidos en el pasado en la investigación con seres humanos

En la larga historia de la investigación con seres humanos encontramos episodios muy honorables y otros decididamente menos. Uno de los capítulos más sombríos en toda la historia de la humanidad lo protagonizó la Alemania nazi, donde muchos médicos de prestigio llevaron a cabo experimentos de gran crueldad con poblaciones prisioneras, e incluso con niños pequeños². Los experimentos nazis, sin embargo, no se pueden medir por ningún parámetro orientado a determinar la aceptabilidad ética de una investigación. En primer lugar, el resultado que se esperaba de muchos de los experimentos era la muerte de las víctimas. Con la excepción de los experimentos de consecuencias cruelmente dañinas realizados por Josef Mengele con gemelos y otros niños con deformidades de alguna clase, la mayoría de los estudios con adultos estaban orientados a ampliar conocimientos que pudieran contribuir al esfuerzo bélico alemán. Hubo sujetos de experimentos que se sumergieron en agua helada para averiguar durante cuánto tiempo podían sobrevivir en estas condiciones, y si era posible reanimarlos después de una exposición prolongada. El objetivo era descubrir si el personal militar alemán podía sobrevivir –y, en caso afirmativo, durante cuánto tiempo– en las gélidas aguas del Mar del Norte en caso de caer en ellas durante un combate. Otras víctimas se sometieron a una baja presión atmosférica para simular las condiciones de altas altitudes que experimentarían los pilotos alemanes en caso de que las cabinas presurizadas no funcionaran correctamente. En estos experimentos y otros igual de horribles, los sujetos o bien morían como consecuencia directa, o bien eran asesinados a continuación. Después de la guerra, durante el proceso contra los médicos nazis, el Tribunal de Núremberg declaró culpables de

2. Las obras que describen los experimentos nazis son demasiado numerosas como para citarlas aquí, pero hay dos libros que tratan el tema de los experimentos nazis desde el punto de vista de la bioética que merece la pena consultar: George J. Annas y Michael A. Grodin (ed.), *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation* (Nueva York: Oxford University Press, 1992), y Arthur L. Caplan (ed.), *When Medicine Went Mad* (Totowa, Nueva Jersey: Humana Press, 1992).

crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad a dieciséis médicos alemanes, muchos de los cuales fueron ejecutados.

Una consecuencia positiva del juicio de Núremberg fue la redacción del Código de Núremberg en 1947, el primer documento internacional sobre la ética de la investigación³. El primer principio del código dice: «Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario de sujeto humano». Sin embargo, por raro que parezca, este código tuvo muy poca –por no decir ninguna– influencia en los médicos que trabajaban en investigación. Incluso aquellos que sabían de su existencia consideraban que el código no tenía nada que ver con los médicos de Europa y América del Norte que realizaban investigaciones con seres humanos. Se veía, simple y llanamente, como algo que concernía a los médicos nazis.

El Gobierno japonés también realizó experimentos relacionados con su esfuerzo bélico durante la segunda Guerra Mundial. Sus experimentos, con prisioneros de guerra chinos y rusos en Manchuria, se realizaron en su mayoría sobre agentes químicos y biológicos diseñados para su uso armamentístico. En los experimentos de la guerra bacteriológica de los japoneses murieron miles de personas a consecuencia del ántrax, la peste bubónica, el cólera y otras enfermedades. Después de la guerra, las autoridades de Estados Unidos y el médico japonés a cargo de los experimentos llegaron a un acuerdo, según el cual recibirían toda la información sobre la guerra bacteriológica a cambio de la inmunidad judicial por crímenes de guerra. Parece que Estados Unidos consideró más importante la posesión de esa información que llevar a juicio a los responsables japoneses por crímenes de guerra⁴.

Estados Unidos también realizó investigaciones con fines bélicos, pero esta vez durante la Guerra Fría, y los experimentos estaban todos relacionados

3. Véase Annas and Grodin, *Ibíd.*

4. Sheldon H. Harris, *Japanese Medical Atrocities in World War II*. Una ponencia presentada durante el foro ciudadano internacional sobre crímenes de guerra y reparaciones celebrado en Tokio (Japón) el 11 de diciembre de 1999. Disponible en <http://www.vcn.bc.ca/alpha/speech/Harris.htm>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

de un modo u otro con la radiación humana⁵. Entre las actividades llevadas a cabo durante la Guerra Fría destacan la extracción de uranio, la fabricación de bombas atómicas, el uso de submarinos nucleares y otras que implicaban el uso de materiales radiactivos. En un experimento realizado con humanos, unos enfermos de cáncer se sometieron a la radiación íntegra del cuerpo. La justificación era que no había tratamientos eficaces contra el cáncer y que el que sufrían estos pacientes iría empeorando hasta su fallecimiento. La realización de estudios de alto riesgo en pacientes cuya muerte se avecinaba en cualquier caso se consideraba, pues, éticamente justificable.

En otro experimento se inyectaron dosis pequeñas de plutonio en pacientes hospitalizados para estudiar la biodistribución del material radiactivo en el cuerpo humano. Curiosamente, los pacientes fueron informados de que se trataba de un experimento médico y se les solicitó su consentimiento. Sin embargo, no se les comunicó que lo que se les iba a inyectar era una sustancia radiactiva. Los investigadores afirmaron que las dosis eran demasiado pequeñas como para resultar dañinas. Más adelante, durante una investigación de los hechos por parte de la Administración, los investigadores trataron de ocultar los experimentos. Aunque pudiera parecer sorprendente, este encubrimiento les acabaría trayendo más problemas que los experimentos en sí. Al mentir a funcionarios públicos cometieron un delito que puede acarrear castigos mayores que los que podrían haberles impuesto por la infracción original.

En otro estudio realizado en una escuela para niños con discapacidades psíquicas, se invitó a los menores a apuntarse a un «club científico», donde se les daba a comer cereales con dosis de referencia de isótopos radiactivos. El objetivo consistía en registrar la absorción corporal de calcio y hierro. Ni a los niños ni a los padres se les solicitó su consentimiento informado para la realización de los estudios. Los investigadores afirmaron que tanto en el estudio del plutonio como en el del isótopo radiactivo, las dosis eran demasiado

5. Encontrará una descripción completa de los experimentos estadounidenses sobre radiación en: Advisory Committee on Human Radiation Experiments, *The Human Radiation Experiments* (Nueva York: Oxford University Press, 1996).

pequeñas para causar daños a los sujetos. Un artículo periodístico de denuncia de estos y otros experimentos radiactivos provocaron el nombramiento a mediados de los noventa por parte del presidente Bill Clinton de una comisión especial, un comité consultivo sobre experimentos de radiación con humanos (Advisory Committee on Human Radiation Experiments), al que se encargó el cometido de investigar estos experimentos realizados hacía ya unas décadas, recomendar las posibles compensaciones se que debieran a los sujetos de los estudios o a sus familias, y sugerir medidas para evitar que estas cosas sucediesen en el futuro.

En Estados Unidos se dieron tres episodios a mediados del siglo pasado que se han convertido en ejemplos muy conocidos de conducta inmoral en investigación. El de más triste fama fue el estudio sobre la sífilis de Tuskegee⁶, un estudio de observación en el que no se inyectaron sustancias en los sujetos. No obstante, demuestra que incluso un estudio de observación puede ser muy amoral cuando no procura el tratamiento beneficioso que existe al margen del estudio. Los sujetos fueron hombres negros pobres del sur de Estados Unidos. Siendo en su mayoría analfabetos, no se les informó de que eran sujetos de una investigación ni por qué se les sometía a reconocimientos médicos. Todos los hombres habían sido diagnosticados con sífilis y ninguno de ellos recibió tratamiento, incluso después de que se descubriera que la penicilina era una terapia eficaz para esta enfermedad. El objetivo era estudiar detalladamente el desarrollo natural de la sífilis no tratada. Cuando el estudio comenzó en 1932, no existía un tratamiento eficaz contra la sífilis, pero el estudio se prolongó hasta 1972, muchos años después de la generalización de la penicilina. El estudio fue realizado por el servicio de salud pública de Estados Unidos; sin embargo, hubo que esperar hasta 1997 para que el presidente Bill Clinton pidiera perdón en nombre de todo el pueblo estadounidense a los ocho hombres supervivientes y a las familias de aquellos otros que murieron durante y después del estudio sobre la sífilis.

6. Research Ethics: The Tuskegee Syphilis Study. Disponible en <http://www.tuskegee.edu/global/story.asp?s=1207598>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

Igualmente desolador fue el estudio sobre la hepatitis de Willowbrook⁷. Durante este episodio, los investigadores que estudiaban la hepatitis vírica inyectaron deliberadamente una cepa del virus de la hepatitis en niños disminuidos psíquicos que vivían en una institución pública. La enfermedad estaba muy generalizada en la institución, que estaba masificada y carecía de unos niveles mínimos de higiene. Casi todos los menores que vivían en el centro contraían hepatitis en algún momento de otros niños. Los investigadores adujeron que los niños a quienes contagiaron a propósito de la enfermedad la hubieran contraído igualmente. Pero, como sujetos del estudio, se les aisló de los demás niños, se les instaló en un entorno más limpio, y recibieron mejor tratamiento, puesto que se les estaba estudiando. Curiosamente, los padres de estos niños autorizaron que se les inoculara el virus de la hepatitis. La lista de espera para entrar en la institución era muy larga, y los padres que accedieron a que sus hijos se sometieran al estudio consiguieron saltar la cola para ser admitidos antes. Los investigadores argumentaron que, puesto que los niños del estudio se instalaron en un entorno mejor que el de los demás niños de la institución, se beneficiaron de haber sido inoculados deliberadamente con el virus de la hepatitis.

Estos investigadores aprendieron mucho del estudio y su investigación jugó un papel decisivo en el desarrollo de una vacuna preventiva eficaz contra la hepatitis vírica. Desde el punto de vista ético, ¿justifica el fin los medios?

Un tercer experimento inmoral se realizó en pacientes ancianos del Hospital Judío de Enfermedades Crónicas (Jewish Chronic Disease Hospital) de Nueva York⁸. La mayoría de estos pacientes padecían demencia en algún grado, además de otras enfermedades diversas por las cuales estaban hospitalizados. El experimento consistió en la inyección de células cancerosas vivas

7. David J. Rothman y Sheila M. Rothman, *The Willowbrook Hepatitis Studies*, en (ed.) Bonnie Steinbock, John D. Arras & Alex John London, *Ethical Issues in Modern Medicine*, 6a edición. (McGraw Hill, 2003).

8. John D. Arras, «The Jewish Chronic Disease Hospital Case», en Steinbock, Arras & London, supra n. 7.

en el cuerpo de los pacientes. Los investigadores estuvieron estudiando el sistema inmune y tenían la certeza de que las inyecciones no provocarían la aparición de un cáncer en los pacientes. Hicieron algún esfuerzo por obtener el consentimiento de los sujetos, cuyas facultades para otorgar un consentimiento estaban deterioradas. Sin embargo, ocultaron la información de que lo que les estaban inyectando eran células cancerosas. Afirmaron que, ya que la gente teme tanto al cáncer, los pacientes se negarían, aún cuando se les explicara que no había ningún peligro de que desarrollaran la enfermedad. Nos encontramos ante la misma lógica de los médicos que inyectaron plutonio en pacientes sin informarles de que la sustancia era radiactiva. Cuando los experimentos del hospital neoyorquino se descubrieron y salieron a la luz, los médicos que los realizaron fueron condenados por «conducta contraria a la ética profesional, así como por fraude y engaño durante la práctica de la medicina».

La investigación biomédica actual dista mucho de estos y otros abusos del pasado. Los experimentos nazis y japoneses, incluso en el momento en que se realizaron, se salen de todo marco ético en la realización de investigaciones con seres humanos. Se podrían comparar fácilmente a la tortura. Los tres experimentos estadounidenses descritos fueron inmorales por motivos distintos a los de los estudios nazis; sin embargo, los tres tienen algo en común. En los tres casos, los sujetos implicados eran de algún modo vulnerables: Los sujetos del estudio de la hepatitis eran niños disminuidos psíquicos e institucionalizados. Los pacientes del hospital de enfermedades crónicas estaban enfermos y seniles, por lo que no podrían haber dado un consentimiento informado incluso en el caso de que se les hubiera informado de las células cancerosas. Y los hombres negros pobres del estudio sobre la sífilis eran personas sin estudios a las que nadie informó de lo que se les estaba haciendo, además de que se les negó una medicación eficaz para su enfermedad.

Dondequiera que se realicen investigaciones médicas actualmente, éstas deben observar unas normas éticas reconocidas en todo el mundo. Estas normas universales se encarnan en varios documentos orientativos, entre los que se encuentran la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mun-

dial⁹, las directrices éticas publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas¹⁰, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO¹¹, las normas y leyes que existen en todos los países industrializados y en un número cada vez mayor de países en vías de desarrollo, además de muchas directivas relacionadas con la ética en la investigación aprobadas por la Comisión Europea. Con todas estas leyes, normas y directrices cabría pensar que la mayoría de los problemas éticos de la investigación con seres humanos se han resuelto; sin embargo, lamentablemente no es así. Y no es que estas leyes y directrices éticas sean ignoradas por los investigadores o los promotores de la investigación. El problema, por el contrario, radica en la complejidad de la investigación en el mundo actual, y en el hecho de los principios éticos existen en una forma muy general que exige su interpretación en el momento de aplicarlos a casos específicos.

Tampoco es que no exista una revisión sistemática de las investigaciones propuestas o una supervisión de las investigaciones durante su transcurso o una vez finalizadas. Uno de los procedimientos exigidos en todas las leyes y las directrices que rigen la investigación consiste en que las propuestas para realizar investigaciones se sometan a un análisis prospectivo por parte de un comité independiente de revisión ética debidamente constituido. Se trata de una garantía de procedimiento que pretende asegurar que los riesgos de la investigación no sean tan altos que resulten inaceptables, que la investigación sea sólida desde el punto de vista científico y técnico, de modo que tenga el potencial de reportar algún beneficio, al menos en cuanto a ampliación del conocimiento humano en una materia. Los comités también tienen el cometido de garantizar que los documentos de consentimiento informado revelen

9. Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki de 2008. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>.

10. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. (Ginebra: CIOMS, 2002); *International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies* (CIOMS, 2009).

11. Disponible en español y en inglés en http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

a los posibles sujetos una información pertinente, y que los formularios de consentimiento estén redactados en un lenguaje que pueda entender el ciudadano de a pie. Entonces, ¿cuáles son los problemas a los que se enfrentan los investigadores y los comités de ética de la investigación establecidos para garantizar que la investigación con seres humanos se lleve a cabo de un modo ético? El resto de este artículo identifica el abanico de desafíos que surge a la hora de interpretar las directrices éticas universales y de aplicar dichas directrices a la misma realización de la investigación.

Desafíos a los que se enfrentan los investigadores y los comités de revisión ética

Algunos desafíos éticos a los que se enfrentan los investigadores y los comités de ética existen desde hace tiempo, otros han salido a la luz recientemente, y otros más han surgido como consecuencia de los nuevos avances científicos y técnicos que han planteado cuestiones y problemas éticos por primera vez. Los que tratamos en el resto del presente artículo son: la garantía de un consentimiento debidamente informado de los sujetos de la investigación, la realización de evaluaciones de los riesgos y los beneficios, el reconocimiento y la elusión de la «falsa concepción terapéutica», la interpretación de lo que exige la justicia en la investigación, la determinación del momento en que un incentivo ofrecido a posibles sujetos constituye un «incentivo indebido» para participar en la investigación, de las situaciones en que los investigadores tienen un conflicto de intereses y de los desafíos especiales que plantea la investigación en genética humana, en transferencia genética y en células madres.

El respeto por las personas

En primer lugar, no obstante, queremos recordar los principios éticos fundamentales que rigen la investigación con seres humanos. El principio denomi-

nado *respeto por las personas*¹² se suele interpretar como respeto a la autonomía individual. En este sentido, el principio ordena que se obtenga un consentimiento informado de cada individuo que vaya a participar en un estudio de investigación. Además del consentimiento informado, el principio exige la protección de la confidencialidad de los datos de la investigación, además de durante la realización de la misma investigación, y requiere la garantía de confidencialidad en la selección de sujetos de investigación y en actividades como entrevistas o encuestas domésticas.

El consentimiento no debe ser sólo *informado*, sino también *voluntario*. El problema surge al cuestionar si los pacientes pueden negarse fácilmente a participar en una investigación cuando su propio médico también es el investigador. Y en situaciones en las que los recursos son escasos (que se dan incluso en países ricos), si los pacientes no disponen de acceso a una asistencia médica avanzada fuera del ensayo clínico, resulta cuestionable si su consentimiento para participar en un estudio de investigación para la prueba de un medicamento que necesitan puede ser plenamente voluntaria. Otro aspecto de la voluntariedad consiste en la libertad de que deben gozar los participantes para retirarse de un estudio a su voluntad, sean cuales sean sus motivos para hacerlo. Sin embargo, los sujetos pueden ser reacios a retirarse si piensan que van a disgustar a su médico (que a su vez es el investigador).

Otro factor que puede condicionar la voluntariedad de los individuos para acceder a someterse a una investigación radica en los incentivos ofrecidos para la participación. Todas las directrices internacionales y normativas nacionales prohíben cualquier medida que pudiera constituir una oferta coercitiva o una «influencia indebida» para participar en una investigación. Sin embargo, estas directrices no pueden ser más específicas a la hora de determinar qué constituye un incentivo *indebido* y los comités de ética de la investigación tienen dificultades para definir qué incentivos son apropiados

12. Una de las primeras afirmaciones de este principio aplicado a la investigación apareció en el informe de la Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de la investigación biomédica y del comportamiento: *El informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación* (Ministerio de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos, 18 de abril de 1979).

y qué puede que ponga en entredicho la voluntariedad de la participación. La mayor preocupación suele ser la oferta de dinero, una medida relativamente poco común cuando los sujetos de la investigación son pacientes, pero que se da en ciertos estudios donde no existe posibilidad alguna de beneficio directo para los participantes. Sin embargo, en situaciones en que la reserva de posibles sujetos pertenece a una población con pocos recursos económicos, las dudas se intensifican incluso en investigaciones de bajo riesgo. En la mayoría de las situaciones en que los recursos son escasos, la mayor preocupación se encuentra en la asistencia sanitaria y el tratamiento médico ofrecidos durante el estudio de investigación. ¿Es posible que la provisión de medidas diagnósticas o terapéuticas a las que los pacientes no pueden acceder de no participar en la investigación constituya un incentivo ilícito a dicha participación? Los comités éticos de Europa occidental no se van a enfrentar a menudo a este tipo de problema, ya que los sistemas sanitarios públicos procuran una asistencia adecuada a todos los ciudadanos. Pero sí se puede plantear en países más pobres de las regiones del mundo en vías de desarrollo, así como en Estados Unidos, donde no se ofrece una asistencia sanitaria universal a toda la población.

Sin embargo, el principal desafío ético en el área del consentimiento informado no radica en su voluntariedad, sino en la comprensión de los posibles sujetos de la investigación de la información ofrecida en los documentos de consentimiento o durante el procedimiento de obtención del consentimiento. Este problema, ya antiguo en el campo de la ética de la investigación, se ha ido agudizando a medida que la investigación va adquiriendo una mayor complejidad. Además de demasiado largos, los documentos de consentimiento son sumamente complicados, y suelen redactarse en un lenguaje técnico que el ciudadano de a pie, con un nivel educativo medio, no es capaz de comprender. No sin frecuencia nos encontramos con impresos de consentimiento de diecisiete páginas mecanografiadas a un solo espacio y repletas de terminología médica en medio de frases larguísimas. Esto se debe en parte a que los promotores de la industria preparan formularios de consentimiento destinados a reducir al mínimo su posible responsabilidad, y no a facilitar la comprensión de los sujetos de la investigación. También se dan estos casos en que, en su mayor parte, el documento de consentimiento se ha extraído lite-

ralmente de una propuesta de subvención redactada para su lectura por parte de los expertos en ciencia médica que la revisan para la organización que procura la financiación. La facilidad con que se cortan y se pegan fragmentos de texto con los medios electrónicos permite a los afanados investigadores aprovechar este atajo en vez de componer un formulario de consentimiento comprensible.

Otro defecto del procedimiento consiste en que los formularios suelen exagerar los beneficios que se esperan de la investigación, a la vez que omiten o restan importancia a algunos de los riesgos que entraña. A pesar de todo, el documento de consentimiento informado es menos importante que el auténtico *procedimiento* de informar y obtener el consentimiento. Los investigadores andan siempre muy atareados y, por lo general, no quieren dedicar su tiempo a esta actividad. O se saltan este procedimiento, o envían a un médico interno o incluso a un estudiante de medicina a obtener el consentimiento del paciente. Esta artimaña resulta inaceptable desde el punto de vista ético, ya que la persona que obtiene el consentimiento para la investigación debe ser capaz de responder a todas y cada una de las preguntas que un posible sujeto pueda plantearle. Sin duda, los estudiantes de medicina no están cualificados para semejante tarea, y un médico interno sin relación con la investigación tampoco resulta apropiado.

Beneficencia

El segundo principio ético de la investigación de todos sabido consiste en la *beneficencia*¹³. En pocas palabras, este principio exige que la investigación propuesta procure aprovechar al máximo los beneficios previstos y reduzca al mínimo los posibles daños, inclusive aquellos de índole psicológica y social. Se trata de una aplicación del principio ético utilitario más general según el cual se afirma que las acciones correctas son aquellas que presentan un equilibrio favorable entre consecuencias beneficiosas y dañinas. Este principio no presenta gran dificultad para su aplicación retrospectiva, pero, obviamente, resulta más problemático cuando se aplica a acciones o circunstancias futu-

13. Informe Belmont, supra n. 12.

ras. El reto es aún mayor en la investigación, donde por naturaleza se experimenta con algo nuevo, puede que por primera vez. Una de las funciones de los comités de revisión consiste en garantizar que el diseño de la investigación permita que se deriven beneficios de los resultados, lo cual exige un análisis prospectivo por parte de expertos en metodología científica, además de los miembros del comité de revisión ética. Otra responsabilidad del comité para reducir al mínimo los riesgos consiste en garantizar la protección de los sujetos vulnerables, para lo cual es necesario determinar qué sujetos son vulnerables en la investigación y cómo se les puede proteger más eficazmente. Obviamente, los menores, los enfermos mentales y otras personas con deficiencias cognitivas son vulnerables, pero, ¿quién más lo sería? Hay quien ha mantenido que las mujeres son vulnerables, pero esto sólo tendría sentido en países o culturas en que las mujeres viven sometidas y no se les permite tomar decisiones por ellas mismas. También hay quien afirma que las mujeres embarazadas son vulnerables, pero en este caso se confunde la preocupación por la protección de la mujer en sí misma y la que se siente por el feto. Cuando la investigación se propone o se realiza en lugares donde escasean los recursos, se suele mantener que la mayoría de la población es vulnerable debido a su situación de pobreza. Aunque no cabe duda de que puede que sea así, no debemos ser excesivamente paternalistas y empeñarnos en proteger de los riesgos de la investigación a adultos en plena posesión de sus facultades mentales que pudieran querer participar en la misma.

El principio de la beneficencia requiere de los investigadores y de los comités que revisan la investigación que garanticen un equilibrio favorable entre posibles beneficios y riesgos perjudiciales; sin embargo, esta valoración entre riesgos y beneficios resulta muy complicada. En primer lugar, la idea de «encontrar el equilibrio entre riesgos y posibles beneficios» en una investigación no deja de ser más que una metáfora, en el mejor de los casos. En segundo lugar, los sujetos de la investigación son quienes soportan los riesgos; mientras que los posibles beneficios pueden ir a parar a muchos otros, y en un futuro muy lejano. Además, los beneficios pueden desconocerse en gran medida; especialmente en las primeras fases de los ensayos clínicos. Y por último, la investigación que no procura beneficios directos a los sujetos también es admisible, siempre que haya posibilidades de bene-

ficiar a pacientes futuros o de contribuir a la ampliación del conocimiento científico.

Ninguno de los peores casos de abusos cometidos en la investigación en Estados Unidos en décadas pasadas prometía un beneficio directo a los sujetos. Lo que resulta inhumano del estudio de Tuskegee es la ausencia absoluta de consentimiento y la negación del tratamiento de los hombres con penicilina una vez que estuvo disponible. En el caso del estudio de la hepatitis de Willowbrook, lo que viola los principios éticos es haber infectado deliberadamente a una población vulnerable, incapaz de ofrecer su propio consentimiento y con padres desesperados por que sus hijos entrasen en una institución masificada. Lo que atenta contra la ética en el caso del hospital judío de Nueva York es, nuevamente, no haber informado a pacientes ancianos con demencia de la naturaleza de la sustancia que, supuestamente, habían accedido a que se les inyectase. El mismo error se dio en el caso de las inyecciones de plutonio en pacientes hospitalizados. Incluso si no se causaron daños directos de un modo intencionado en estas poblaciones de sujetos, se les trató injustamente durante un proceso de selección y realización de estudios que resulta inhumano.

Los principios de justicia

El principio de más difícil aplicación en el contexto de la investigación es el de justicia¹⁴, lo cual se debe, en parte, a que existe más de un principio de justicia. La noción que más nos interesa aquí es la de justicia distributiva, que reclama una distribución justa de los beneficios y las cargas. Los sujetos no se deben seleccionar para la investigación por conveniencia ni por su capacidad de manipulación, condiciones que corresponden a ciertas instituciones (como hospitales psiquiátricos o cárceles) en las que residen los posibles sujetos. Otra aplicación de la justicia distributiva se refiere a quién se somete a los riesgos y quién es probable que reciba los posibles beneficios futuros de la investigación. Si la población de un estudio clínico se compone de personas de extracción humilde, ya que son los pacientes de los hospitales públicos

14. Informe Belmont, supra n. 12.

donde se propone la investigación, pero la beneficiaria será la población más rica que puede permitirse adquirir los medicamentos del estudio o cuyo seguro pagará por ellos, parece que nos encontramos ante una vulneración del principio de justicia distributiva. Otro principio de justicia sería la *compensatoria*, que se refiere a lo que se debe a las personas. Por ejemplo, los sujetos dañados a consecuencia de su participación en una investigación deberían obviamente recibir asistencia y tratamiento, y puede que también una compensación económica. Sin embargo, no suele preverse la disponibilidad automática de compensación económica para sujetos perjudicados y, al menos en Estados Unidos, los formularios de consentimiento prometen únicamente el tratamiento «inmediato y a corto plazo» de los sujetos que pudieran sufrir daños durante la investigación. Si a consecuencia de un perjuicio de la investigación un sujeto sufre una discapacidad crónica, el único recurso que posee consiste en acudir a los tribunales.

A la hora de determinar qué exige la justicia distributiva en la investigación se ha producido una curiosa inversión del supuesto, que originalmente, cuando se empezaron a aplicar los principios éticos a este concepto, se centraba en los *riesgos* de la investigación. Según el punto de vista entonces dominante, la investigación biomédica es un asunto arriesgado y el objetivo fundamental consiste en la protección de los sujetos de su posible daño. Lo que preocupaba es que los grupos vulnerables se explotaran al utilizarse con demasiada frecuencia en la investigación, lo cual implicaría una exposición desproporcionada al riesgo. Aunque proteger a los posibles sujetos de investigación de sufrir daños siga siendo, por supuesto, una preocupación ética de suma importancia, los paradigmas cambiaron con el desencadenamiento de la epidemia del sida/VIH y los primeros ensayos clínicos. El foco de atención se desvió entonces a los posibles *beneficios* de participar en la investigación. No existía tratamiento alguno para esta enfermedad mortal, y los primeros sujetos que cumplían los requisitos para su selección pedían a gritos participar en los ensayos clínicos. A raíz de esto surgió la idea de que existe un «derecho» a ser sujeto de investigación, una opinión que sigue en boga sobre todo en trastornos o enfermedades para los que no existe una cura o tratamiento efectivo. En estos casos, la participación en una investigación podría procurar beneficios terapéuticos no disponibles al margen de los ensayos clínicos.

Entre los ejemplos de estas afecciones se encuentran la esclerosis múltiple, la enfermedad de neurona motora, la tetraplejia y la enfermedad de Alzheimer. Obviamente, estos ensayos clínicos pueden acabar concluyendo que los tratamientos experimentales no han procurado beneficio alguno a los sujetos. Sin embargo, las expectativas de unos posibles beneficios son lo que motiva a algunos pacientes con estas y otras enfermedades a querer participar en ensayos clínicos.

La falsa concepción terapéutica

Este cambio en los paradigmas que resultó en un nuevo énfasis en los posibles beneficios de la participación en la investigación ha acentuado un problema que existía de antaño en el momento de seleccionar a los pacientes para su estudio. Se trata de la denominada «falsa concepción terapéutica»; es decir, la creencia de que el *objetivo* de la investigación consiste en procurar un beneficio terapéutico a los sujetos, en vez de realizar una contribución al conocimiento científico generalizable¹⁵. Como ya hemos observado, muchos ensayos clínicos no tienen previsto aportar un beneficio directo a los sujetos de la investigación. Esta falsa concepción se encuentra en la creencia de los sujetos de que los facultativos-investigadores son sus médicos personales y toman decisiones en función de su interés médico particular como pacientes. Sin embargo, no es así, ya que los médicos que realizan la investigación en la que participan incluso sus propios pacientes puede que no alteren la dosis de un medicamento, que no cambien a otro fármaco o que no se desvíen del protocolo fijado. Es posible que el investigador sólo disponga del recurso a retirar a los individuos del estudio en caso de que experimenten unos efectos secundarios indeseables. Para mayor posibilidad de confusión, los formularios de consentimiento suelen referirse al investigador como «su médico del estudio», probablemente con la idea de reforzar la idea de que la persona que realiza la investigación es «su médico». Los estudios empíricos en que se preguntaba a los sujetos de investigaciones en curso o ya finalizadas sobre su

15. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady et al. (2007) Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. *PLoS Med* 4(11): e324.

participación han demostrado que, efectivamente, la falsa concepción terapéutica está muy difundida.

Probablemente sea más difícil disipar la falsa concepción terapéutica cuando la persona que realiza la investigación es también el médico del sujeto. Los médicos pueden contribuir sin darse cuenta al problema; por ejemplo, cuando los investigadores exageran los beneficios de la investigación, o dan a entender que ya se conocen cuando, en realidad, el objetivo de la investigación consiste en determinar si esos posibles beneficios lo son realmente. También el lenguaje usado en los anuncios o avisos para seleccionar a sujetos de estudio puede resultar engañoso, como en esta aseveración: «Disponemos de tratamientos pioneros en nuestro centro médico». La honestidad en la presentación de lo que se ofrece es el primer paso para evitar que se dé una falsa concepción terapéutica. Además, convendría que se repitiera en varios momentos a lo largo de la investigación, además de dejarlo claro durante el procedimiento y el documento de consentimiento informado.

Los conflictos de intereses

Los tres principios fundamentales de la ética tratados en este artículo abarcan varios aspectos de la investigación con sujetos humanos. Otro problema distinto surge bajo el epígrafe de «los conflictos de intereses». Aunque se suelen considerar una cuestión económica, los conflictos de intereses pueden adoptar formas muy diversas¹⁶. Quizá el conflicto más fundamental se produce cuando el médico desempeña un papel doble, como persona que cura y como investigador. Esta situación, que a menudo se califica de «conflicto de fidelidades», supone una tensión entre la obligación del médico de actuar conforme al interés del paciente y su deber de obtener unos resultados precisos mediante un sometimiento estricto al protocolo de investigación. En su cuidado de los pacientes, los médicos pueden modificar la dosis de un medicamento o cambiar a otro. Sin embargo, como hemos apreciado al hablar de la

falsa concepción terapéutica, el seguimiento de un protocolo preparado privadamente al médico que realiza la investigación de estas opciones.

La forma más común de conflicto de intereses, de índole económica, se da cuando los propios investigadores han invertido grandes cantidades en las compañías que promueven los ensayos. El remedio habitual para evitar estos conflictos de intereses consiste en la transparencia (en inglés, *full disclosure*), como si la revelación del conflicto lo hiciera desaparecer. En el campo de la biotecnología se ha difundido otra variante de esta situación, en la cual los investigadores que hacen descubrimientos importantes crean empresas nuevas en las que se erigen como uno de los principales accionistas. Si la nueva empresa promociona otros estudios en los que participa el investigador, el resultado crea obviamente un conflicto de intereses. Por mucho que muchos investigadores de prestigio crean sinceramente que, en la realización o el análisis de sus investigaciones, no les condicionan los lazos que los unen a determinadas compañías farmacéuticas o biotecnológicas, está demostrado en estudios publicados que los investigadores cuyos estudios cuentan con el apoyo de una compañía farmacéutica suelen obtener resultados más favorables al promotor, en comparación con investigaciones desligadas de la industria sobre el mismo tema.

¿A quién debe revelar el investigador un conflicto de intereses económicos? Por lo general, en una investigación en la que una persona desempeña el papel de investigador principal (director de la investigación) o de colaborador, los conflictos de intereses económicos se deben revelar al comité de ética de la investigación. El comité habrá de determinar seguidamente si el conflicto es lo suficientemente grave como para exigir algún tipo de remedio. Sin embargo, no es frecuente que los documentos de consentimiento informado que los sujetos de la investigación leen y firman revelen información alguna sobre los posibles conflictos de intereses de los investigadores. Cuando se ha preguntado a los participantes de un estudio si les gustaría disponer de dicha información sobre los investigadores a cargo del mismo, unos han manifestado que querían saber de los posibles conflictos de intereses de los investigadores, mientras que otros afirmaron que no les importaba. Los formularios de consentimiento suelen identificar al promotor de la investigación, pero no

16. Consulten, por ejemplo, la web de la asociación americana de colegios médicos (AAMC): Financial Conflicts of Interest in Academic Medicine, en la dirección <http://www.aamc.org/research/coi/>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

dicen nada de los acuerdos económicos entre dicho promotor y los investigadores. Un acuerdo común consiste en que la compañía pague directamente al investigador por cada paciente que participe en el estudio. Estos pagos pueden superar los 5.000 dólares estadounidenses por paciente, lo cual supone claramente un incentivo para que los médicos seleccionen al máximo número de pacientes para participar en la investigación que están realizando. Nos preguntamos, entonces, si no estará tentado el investigador de promover el estudio exagerando los posibles beneficios que podría acarrear a los pacientes. Una conducta que se consideraría claramente poco ética sería que un médico «difuminara» los criterios de inclusión o exclusión para la participación en el estudio, por ejemplo, mediante la selección de pacientes con una tensión arterial que excediese la permitida por el protocolo de la investigación. Sin embargo, cuando se ofrece tanto dinero a un médico por cada paciente que participe –especialmente cuando existe una fecha límite fijada por un promotor de la industria– la tentación podría empujar al investigador a cruzar esa línea ética.

La mayor complejidad técnica de la investigación

El último desafío que se presenta actualmente en la investigación con sujetos humanos se produce con la introducción de nuevas áreas científicas, que a menudo acarrearán una mayor complejidad técnica, como es el caso del espectacular incremento de la investigación en diversos aspectos de la genética humana, que plantea una variedad de problemas específicos. Los sujetos pueden entender mal o insuficientemente la ciencia de la genética y el significado de los descubrimientos en este campo. Algunas investigaciones en genética se centran en enfermedades genéticas que ya padecen los pacientes. Esta es una de las cuestiones más fáciles de entender; sin embargo, los nuevos descubrimientos genéticos en una población de pacientes a menudo tienen consecuencias para los familiares de los sujetos. Cuando se les informa de que es probable que sus familiares también padezcan esta enfermedad, los sujetos pueden negarse a ponerse en contacto o informar personalmente a los familiares y negar su autorización para que el investigador se ponga en contacto con ellos. Esto puede poner al médico que realiza el estudio en un dilema,

especialmente si los familiares también son sus pacientes. ¿Cuál sería la obligación del investigador en este caso?

Otra situación distinta se produce en la práctica cada vez más común de realizar un estudio genético suplementario de la investigación principal que se está realizando. Se extrae una muestra de sangre para almacenarla y estudiar sus posibilidades genéticas. Los sujetos del estudio principal deben dar su consentimiento para la realización en el futuro de nuevas investigaciones con las muestras biológicas que han sido almacenadas; no obstante, la naturaleza de estas investigaciones no se puede conocer en el momento de tomar las muestras. Hay quien alega que el consentimiento informado no es posible en semejante situación, puesto que si se desconoce la naturaleza del estudio futuro, ¿cómo puede tratarse de un consentimiento informado? Otros aducen que si los sujetos reciben una información clara de que los estudios que se realizarán en el futuro no se conocen en el momento actual, y los sujetos siguen estando dispuestos a dar sangre u otras muestras para su uso futuro, entonces dan voluntariamente su consentimiento a la realización de esa investigación futura que no se conoce.

Dos áreas que han causado polémica por razones éticas son la investigación en transferencia genética, también denominada «terapia génica», y la investigación en células madres embrionarias humanas. En la primera, lo que prometía la investigación en transferencia genética sigue sin cumplirse cerca de veinte años después de que se comenzaran los primeros ensayos con humanos. Cuando se introdujo la investigación en transferencia genética como posible terapia, se le dio mucho bombo en los medios de comunicación. Sin embargo, en estas dos décadas de ensayos con humanos apenas se han logrado resultados, y en algunos casos en que parecía haber reportado unos beneficios, al final resultaron ser efectos secundarios inadmisibles. Así sucedió con el ensayo realizado en niños que padecían inmunodeficiencia combinada grave, una deficiencia inmune primaria que deja a quien la sufre a merced de morir de infecciones que el sistema inmunológico de una persona normal puede combatir sin dificultad. Este trastorno se conoce también como la «enfermedad del niño burbuja». Esta enfermedad se dio a conocer en todo el mundo durante las décadas de 1970 y 1980, con la publicación del caso de

David Vetter, un niño con inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma x, que vivió durante 12 años en una burbuja de plástico estéril. Cuando la investigación en transferencia genética empezó a parecer prometedora para esta población de pacientes, los resultados fueron espectaculares. Más adelante, sin embargo, algunos de los niños que habían recibido la terapia génica experimental desarrollaron leucemia y murieron, lo cual motivó el paso de la promesa inicial al cuestionamiento del uso extendido de este modo de tratamiento¹⁷. Aún hoy día podrían existir otros riesgos desconocidos, como lesiones que no resulten aparentes hasta transcurridos muchos años.

También preocupa la inserción no intencionada de genes empleados en la investigación en la línea germinal de los pacientes. Estos genes se podrían transmitir así a hijos y generaciones futuras, con unas consecuencias desconocidas, algunas de las cuales podrían ser perniciosas. Las agencias reguladoras y los científicos son extremadamente cautelosos, por lo que suelen prohibir cualquier investigación genética que pretende alterar deliberadamente la línea germinal. Sin embargo, existe la posibilidad de que se inserten genes de manera fortuita en la línea germinal, de modo que la investigación en terapia génica sigue siendo un área que merece someterse a un examen ético continuo.

Finalmente, llegamos a la última de las polémicas de nuestros tiempos: la investigación en células madre embrionarias. Cuando los investigadores lograron obtener las primeras células madre embrionarias en modelos animales a finales de los noventa, la noticia se acogió como un gran avance científico. Como ocurrió con la investigación en transferencia genética, se dio mucha publicidad a su potencial para curar un gran número de enfermedades y trastornos. Aunque los científicos advirtieron que se avanzaría con lentitud, la esperanza de que tuviera éxito y el apoyo económico de la investigación en células madre continuaron. Sin embargo, desde el principio, y aún hoy para mucha gente, este campo de la investigación sigue siendo polémico debido a la opinión de muchos grupos religiosos sobre la condición de los

embriones humanos. La investigación exige la destrucción de los embriones humanos de los que se obtienen las células. La fuente menos polémica de células madre embrionarias son los embriones congelados que quedan en las clínicas de fertilidad tras los tratamientos de fertilización in vitro. Los embriones «sobran» de los tratamientos de fertilización. Las parejas cuyos gametos se han utilizado para crear los embriones no quieren que se usen en tratamientos y tampoco están dispuestas a pagar por su almacenamiento en congeladores. De no usarse en investigación, estos embriones serían simplemente destruidos. Aún así, las personas que están en contra de la destrucción de embriones siguen oponiéndose a su uso en investigaciones científicas que podrían resultar valiosas. La creación de embriones humanos específicamente para su investigación, ya sea en células madre o en otros campos, crea más polémica aún. En algunos países se permite la creación de embriones para su investigación; en otros, se prohíbe, y en muchos más aún no existe legislación al respecto¹⁸.

Conclusiones

La investigación con seres humanos como sujetos tiene una importancia vital para el avance de la ciencia médica; sin embargo, el lamentable historial de abusos cometidos en el pasado ha demostrado que la ética debe ocupar su lugar en la actividad investigadora. Los principios éticos desempeñan una labor importante en esta actividad, pero no procuran unas directrices precisas para las situaciones específicas; no nos dicen con exactitud cómo debemos obrar. Estos principios exigen su interpretación y actúan como referentes a la hora de evaluar la ética de acciones pasadas y de posibles acciones futuras. Las directrices y normativas no pueden especificar cada detalle y circunstancia que pudiera surgir en el diseño y la realización de las investigaciones.

Para que la investigación sea ética, exige el compromiso continuo de unos profesionales de la investigación formados en este sentido. La confianza en

17. Science News, Why Gene Therapy Caused Leukemia In Some "Boy In The Bubble Syndrome" Patients, *ScienceDaily* (10 de agosto de 2008). Se puede consultar en la dirección <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080807175438.htm>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

18. Encontrará más información y bibliografía sobre la investigación en células madre embrionarias humanas en la dirección web <http://www.mbbnet.umn.edu/scmap.html>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

los médicos y demás profesionales de la investigación resulta imprescindible para que tanto pacientes como voluntarios sanos participen en las mismas. La gente debe poder confiar en los investigadores médicos, del mismo modo que confían en su médico. Al mismo tiempo, es importante que los pacientes sepan que cuando sus propios médicos los invitan a participar en un ensayo clínico, éstos no se deben ya únicamente a su interés como pacientes, puesto que el mantenimiento de la integridad del proceso de investigación y el seguimiento de los requisitos científicos del protocolo son necesarios para que se obtengan los beneficios que pudiera reportar.

Además del requisito del consentimiento informado y voluntario de cada individuo (o su representante) para participar en la investigación, otro mecanismo de procedimiento importante consiste en el análisis prospectivo del protocolo de la investigación por parte de un comité ético debidamente constituido. El comité se encarga de garantizar la precisión de la información que se ofrece a los posibles sujetos por escrito, la protección de la intimidad y la confidencialidad de los posibles sujetos en el proceso de selección, y la justificación de los posibles riesgos de la investigación por los beneficios previstos para los sujetos u otras personas. En las investigaciones altamente técnicas –como en el campo de la genética–, en aquellas en que las técnicas son muy novedosas –como en la transferencia de genes–, y en las que se tocan cuestiones polémicas en la sociedad, como en la investigación en células madre, surgen otros desafíos especiales.

**La ética en la
investigación
multinacional**

Con «investigación multinacional» nos referimos a la investigación biomédica, epidemiológica o científico-social en la que participan investigadores y sujetos de más de un país. El tipo de investigación multinacional que ha despertado una mayor preocupación ética consiste en aquella en que los investigadores o los promotores proceden de un país industrializado, mientras que el estudio se realiza en un país en vías de desarrollo. La mayor preocupación ética que ha dominado este tipo de investigación se refiere a la posibilidad de que se dé una situación de explotación. Las personas que se seleccionan para participar como sujetos de la investigación en el país de recepción podrían ser vulnerables debido a su nivel educativo, la falta de familiaridad con conceptos científicos modernos y un acceso escaso o nulo a tratamiento médico en su propia comunidad. Estas consideraciones podrían exponer a muchos residentes de países de recursos escasos a diversas situaciones de explotación.

Tradicionalmente, lo que más ha preocupado son los problemas en torno al consentimiento informado, debido a una serie de factores relacionados con el mismo. El primero de todos radica en la relativa inferioridad del nivel educativo de la mayoría de la población de los países africanos y asiáticos. Esta situación no se refiere únicamente a una cuestión de analfabetismo, sino de educación en salud y, especialmente, en lo que se denomina actualmente «educación en investigación». En ciertas culturas, es posible que exista una falta absoluta de familiaridad con los conceptos científicos modernos. En sociedades o culturas donde gran parte de la población cree que la enfermedad se origina por causas espirituales y deja su tratamiento y cura en manos de un chamán, cuesta trabajo imaginar que se pueda obtener un consentimiento debidamente informado para participar en investigaciones, teniendo en cuenta que carecen de los conceptos más básicos sobre los mecanismos de causalidad de la enfermedad. E incluso entre la población más culta de los países en vías de desarrollo, es probable que se desconozca el concepto de consentimiento informado. Bien es cierto que, en estas regiones, los médicos constituyen una élite educada y la medicina se sigue practicando de un modo paternalista. Los pacientes están acostumbrados a confiar en sus médicos para que éstos decidan por ellos, algo que muchos médicos dan por sentado.

Igual de problemático resulta el grado en que la voluntariedad puede verse comprometida cuando la población carece por lo general de tratamiento médico. En estas circunstancias, la perspectiva de obtener asistencia sanitaria en el contexto de una investigación se vuelve atractiva. Tanto si el consentimiento a participar en una investigación se deriva de una «falsa concepción terapéutica» (la creencia de que los sujetos de la investigación son pacientes que reciben un tratamiento médico individualizado¹), como de una noción acertada de que la actividad en cuestión implica unos beneficios inciertos, la perspectiva de recibir algún tipo de tratamiento médico puede actuar como incentivo para participar. En sí mismo, esto no constituye una situación de explotación; sin embargo, plantea la cuestión ética de si el consentimiento para participar en la investigación es plenamente voluntario por parte de unas personas que, de lo contrario, no tendrían acceso a tratamiento médico.

Cuanto mayores sean las diferencias culturales y de costumbres entre el país promotor y el país donde se realiza una investigación multinacional, mayor será la posibilidad de que surjan cuestiones de relativismo ético y cultural². Se plantea una cuestión general con relación a la conveniencia de aplicar unos principios éticos tan arraigados en la investigación en determinados países; o de aplicarlos del mismo modo. Se han adoptado distintas posturas en la literatura bioética en torno a este tema. Hay quien afirma que se trata de una forma de «imperialismo ético» pretender imponer unos valores éticos de una cultura o sociedad en otra muy distinta. Veamos, por ejemplo, los dos puntos de vista siguientes en cuanto al consentimiento informado.

«Dar por sentado que el requisito del consentimiento informado, que responde a un (solo) principio moral en el contexto occidental, sea una norma ética universal por derecho propio es imperialismo ético»³.

1. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady et al. (2007) Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. *PLoS Med* 4(11): e324.
2. Encontrarán un debate exhaustivo sobre el relativismo cultural y ético en medicina e investigación en: Ruth Macklin *Against Relativism: Cultural Diversity and the Search for Ethical Universals in Medicine*. Nueva York: Oxford University Press, 1999.
3. Lisa H. Newton, Ethical imperialism and informed consent, *IRB: A Review of Human Subjects Research*, Vol. 12 (mayo-junio 1990).

Y:

«Los llamamientos a una sensibilidad cultural no pueden sustituir a un minucioso análisis moral. No nos convence ningún argumento a favor de una política general de prescindir de la obligación del investigador de obtener un consentimiento personal en la investigación biomédica realizada en África, ni de modificarla significativamente»⁴.

En ocasiones, los relativistas han defendido dos situaciones, pese a que divergen de la norma ética ampliamente aceptada del consentimiento informado. La primera consiste en la necesidad que se considera de ocultar información importante a posibles sujetos de la investigación, y la segunda, en la costumbre cultural de solicitar a los maridos que firmen los formularios de consentimiento para investigaciones en las que participan sus esposas.

La primera situación se dio durante un estudio del cáncer de mama realizado por investigadores estadounidenses en Vietnam⁵. El investigador estadounidense dijo al comité de ética de investigación de su institución: «Las normas americanas no resultarían admisibles para los médicos vietnamitas, ni para las autoridades de Vietnam, ni para la gran mayoría de la población». Los motivos que alegó fueron que los pacientes no participan en la toma de decisiones médicas en Vietnam, de modo que sería muy extraño pedirles que lo hicieran en el caso de un estudio de investigación. Además, sería necesario no revelar a los posibles sujetos cualquier elemento que pudiera transmitir incertidumbre, ya que los pacientes suelen confiar en sus médicos y creen en su competencia. Los investigadores arguyeron también que no podían explicar que el tratamiento propuesto en el estudio se determinaría de forma aleatoria. Por último, negaron la necesidad de revelar a los posibles sujetos la existencia de terapias alternativas; es decir, el tratamiento que recibirían si optaran por no participar en el estudio de cáncer de mama. El intercambio de pareceres entre los investigadores y el comité ético de la institución se limitó al contenido del documento de consentimiento. No se contempló una cuestión ética que estudiaremos más adelante: si

4. Carel B. Ijsselmuiden y Ruth R. Faden, *Images in clinical medicine*, *NEJM*, Vol. 326 (1992).

5. R.R. Love y N.C. Fost, "Ethical and Regulatory Challenges in a Randomized Control Trial of Adjuvant Treatment for Breast Cancer in Vietnam", *Journal of Investigative Medicine*, 45 (1997), 423-431.

los posibles resultados beneficiosos del estudio de cáncer de mama estarían alguna vez a disposición de las mujeres vietnamitas.

La cuestión de la autorización conyugal para participar en la investigación diverge aún más de las prácticas europeas y norteamericanas. Algunas culturas mantienen la costumbre de solicitar a los maridos la firma de los formularios de consentimiento para que sus esposas participen en la investigación. Esta práctica no está amparada por la ley, pero es un requisito aceptado para el tratamiento médico además de para la investigación. Los investigadores de estos países han aceptado tradicionalmente este requisito, como práctica dictada por la costumbre, y los documentos de consentimiento informado incluyen una línea para la firma del esposo en caso de tratarse de una mujer. La cuestión que se plantea es si esta práctica vulnera el principio del *respeto por las personas*, pues limita la autonomía de las mujeres para decidir por sí mismas.

Lo que hemos de cuestionarnos es si los principios éticos que rigen la investigación se deben considerar «occidentales», o bien universales y, por tanto, aplicables en todo el mundo. Ciertamente es que los principios tuvieron sus orígenes en la filosofía y la teoría política europeas, pero el hecho de que una idea haya surgido en Europa o América del Norte no implica que no se pueda considerar aplicable en todo el mundo.

En las investigaciones promovidas por la industria o países ricos y realizadas en países en vías de desarrollo, preocupa la posibilidad de que se produzca una situación de explotación. Para determinar si la investigación en un país en vías de desarrollo es explotadora, consideremos la siguiente definición del término «explotación»: «La explotación se produce cuando personas u organizaciones ricas o poderosas se aprovechan de la pobreza, la indefensión o la dependencia de otros utilizándolos para satisfacer sus propios fines (los de los ricos o poderosos), sin un beneficio compensador adecuado para los individuos o los grupos menos privilegiados»⁶. Para evaluar cualquier situación en la que se sospecha que existe explotación, tendríamos que determi-

6. Ruth Macklin, capítulo 4, «Avoiding Exploitation», *Double Standards in Medical Research in Developing Countries*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2004.

nar si los sujetos de la investigación están al servicio de los intereses del promotor de la investigación y aceptan el trato sin obtener un beneficio compensatorio adecuado para sí mismos. Aunque esta tarea pueda resultar difícil, la explotación es un mal moral grave, por lo que es necesario que se someta a un examen metódico antes de acusar al promotor de una investigación.

A lo largo de los años han ido surgiendo varias inquietudes éticas en torno a la investigación internacional, aunque raramente se han formulado en el lenguaje de la justicia. Sin embargo, si las examinamos, parece obvio que estas preocupaciones se pueden expresar en términos de justicia⁷. Se suele objetar que los investigadores no deberían embarcarse en estudios en países en vías de desarrollo cuando esas investigaciones no pudieran realizarse en un país desarrollado por motivos éticos.

Un tema que preocupa especialmente en el campo de la investigación internacional consiste en que los desfavorecidos de los países en vías de desarrollo sufren una carga desproporcionada al soportar los riesgos de la investigación sin la oportunidad de disfrutar de los beneficios que pudiera reportar. La población de los países en vías de desarrollo carece de acceso a los productos de las investigaciones realizadas en sus países cuando los medicamentos son demasiado caros para el presupuesto de los particulares o las autoridades sanitarias. Esta situación se traduce en una distribución injusta de las cargas y los beneficios de la investigación.

Este desequilibrio internacional plantea cuestiones sobre qué se debe a los sujetos de investigaciones y a otros miembros de su comunidad o país cuando la investigación internacional se realiza en países con recursos escasos. Las preguntas que nos formulamos en primer lugar son: ¿Cuáles son las obligaciones de los promotores y los investigadores con respecto a los participantes en la investigación durante un ensayo clínico? Y también: ¿Qué se debe a los participantes en la investigación y a otros miembros de su comunidad o país una vez finalizado el ensayo? Un famoso episodio sucedido a finales de los años noventa llamó la atención sobre estas cuestiones y provocó, en última

7. Véase Macklin, supra n. 6, capítulo 3, «Striving for Justice in Research».

instancia, la revisión de las declaraciones y directrices éticas internacionales para la investigación con sujetos humanos⁸.

En muchos países con una gran carga de morbilidad por VIH/sida, se propusieron y realizaron muchos ensayos clínicos con el objeto de reducir la transmisión maternofilial del virus del sida. En estos ensayos se usó un nuevo régimen experimental en un grupo y un placebo (sustancia inactiva) en otro. El objetivo de estos ensayos era probar un tratamiento preventivo que sería asequible y viable para su administración en países con recursos escasos. En aquel momento ya existía un método de eficacia demostrada a disposición de las mujeres seropositivas embarazadas en Norteamérica y Europa occidental, pero era tan caro que no se encontraba al alcance de las mujeres de Tailandia y África ni para las autoridades sanitarias de los países pobres. El método de los países desarrollados exigía también una infraestructura muy desarrollada para administrar el medicamento, de la cual carecen muchos países pobres, especialmente en las regiones rurales. Aunque la investigación estaba diseñada para beneficiar a la población de los países donde se estaba realizando, surgió una polémica acerca del diseño de la misma; en concreto, alrededor del uso de un placebo en el grupo de control del estudio. Según sus detractores, el control con placebo era inmoral, ya que existía un tratamiento de efi-

8. Entre los muchos artículos que abordaron esta polémica en las revistas destacan los siguientes: Marcia Angell, "The Ethics of Clinical Research in the Third World", *NEJM*, 337 (1997), 847-849; Peter Lurie y Sidney Wolfe, "Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries", *NEJM*, 337 (1997), 853-856; George J. Annas y Michael A. Grodin, "Human Rights and Maternal-Fetal HIV Transmission Prevention Trials in Africa", *American Journal of Public Health*, 88:4 (1998), 560-63; Robert A. Crouch y John D. Arras, "AZT Trials and Tribulations", *Hastings Center Report*, (1998), 28:6, 26-34; Christine Grady, "Science in the Service of Healing", *Hastings Center Report*, 28: 6, (1998), 34-38; Leonard H. Glantz, George J. Annas, Michael A. Grodin y Wendy K. Mariner, "Research in Developing Countries: Taking «Benefit» Seriously", *Hastings Center Report*, 28:6 (1998), 38-42; Robert J. Levine, "The «Best Proven Therapeutic Method» Standard in Clinical Trials in Technologically Developing Countries", *IRB: A Review of Human Subjects Research*, 20:01 (1998), 5-9; David B. Resnik, "The Ethics of HIV Research in Developing Nations", *Bioethics*, 12:04 (1998), 286-306; Reidar K. Lie, "Ethics of Placebo-controlled Trials in Developing Nations", *Bioethics*, 12:04 (1998), 307-311; Carlos del Río, "Is Ethical Research Feasible in Developed and Developing Countries?"

encia demostrada en los países industrializados y debía ser ese el tratamiento de contraste. Los defensores del diseño de la investigación argumentaron que los estudios eran éticos puesto que el grupo de placebo recibía el «tratamiento de referencia» del momento en esos países y, por tanto, no estaban recibiendo un tratamiento peor que el que hubieran disfrutado de no haber participado en la investigación.

De este modo surgieron dos puntos de vista opuestos: según uno resultaba admisible, desde el punto de vista ético, usar un control con placebo en esa situación. Para desarrollar medicamentos asequibles para su uso en países pobres, el único diseño de investigación apropiado consiste en probar el fármaco experimental en comparación con un placebo. Podríamos denominarlo el punto de vista de «doble moral». La opinión contraria mantenía que las mismas normas que se aplican cuando la investigación se realiza en el país promotor e industrializado se deben usar en el país con recursos escasos. Esta es la perspectiva de «moral única» con respecto a la investigación multinacional. Aunque el episodio concreto que provocó la polémica sucediera hace más de una década, el debate sigue vigente en la actualidad y ha adoptado varias formas con los nuevos avances en la investigación.

Esto ha sucedido en otro tipo de ensayo de prevención. Los ensayos sobre transmisión maternofilial pretendían prevenir la transmisión del VIH de una madre seropositiva a su descendencia. Otros ensayos de prevención comienzan con personas no contagiadas. En estos casos, el objetivo consiste en probar un método que evitaría que las personas se contagiaran, o al menos, que la infección del VIH se mantuviera a un nivel tan bajo que no se desarrollaran los síntomas del sida. Entre otros ejemplos de métodos sometidos actualmente a ensayos clínicos tenemos antimicrobianos, vacunas y medicamentos que se usan como parte del «cóctel» de tratamiento del sida. En muchos congresos y artículos se plantea la siguiente cuestión ética: ¿Qué nivel de asistencia y tratamiento se debe ofrecer a las personas que participan en un ensayo de prevención del VIH (por ejemplo, con vacunas o antimicrobianos) y que se contagian del VIH durante el ensayo? Esta y otras preguntas que carecen de respuestas satisfactorias provocaron la interrupción de ensayos de prevención que ya habían comenzado e impidieron el comienzo de otros propuestos.

Durante aquellos episodios se llevó a cabo una investigación sobre el posible uso de píldoras antirretrovirales del medicamento Tenofovir para evitar el contagio entre profesionales del sexo, personas que se inyectan drogas y otros grupos de alto riesgo. Los primeros ensayos realizados en Camboya y Camerún empezaron con mal pie y se interrumpieron debido a los problemas de comunicación entre los investigadores y los posibles participantes. Entre otras demandas, los participantes en el ensayo exigían asistencia y tratamiento durante el ensayo, además de los productos eficaces que pudieran resultar del mismo. Las demandas de los sujetos del ensayo no habían quedado satisfechas con anterioridad al comienzo del mismo y sus protestas llevaron a su interrupción.

¿Qué dicen las directrices éticas internacionales sobre la provisión de asistencia y tratamiento a los participantes en un ensayo clínico durante el mismo? La respuesta depende de las directrices que se consulten. Miremos primero lo que dicen las directrices éticas internacionales para la investigación biomédica con sujetos humanos, publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en 2002⁹.

La directriz número 21 se titula «Obligación ética de los promotores externos de procurar servicios de asistencia sanitaria» y dice:

Los promotores externos tienen la obligación ética de garantizar la disponibilidad de: servicios de asistencia sanitaria que sean esenciales para la realización de la investigación de un modo seguro; tratamiento para las personas que sufran daños a consecuencia de las intervenciones de la investigación, y servicios que constituyan una parte fundamental del compromiso del promotor de realizar una intervención beneficiosa, o que los productos desarrollados como resultado de la investigación se pongan, en la medida de lo razonable, a disposición de la población o la comunidad implicada.

En una columna aclaratoria que sigue a esta directriz, se dice: «Aunque los promotores, en general, no tengan la obligación de procurar servicios de asistencia sanitaria más allá de lo necesario para la realización de la investigación, sería encomiable, desde el punto de vista moral, que así lo hicieran...

9. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (Ginebra: CIOMS, 2002).

Se podría acordar, por ejemplo, el tratamiento de los casos de enfermedad contagiosa contraídos durante un ensayo de una vacuna diseñada para procurar la inmunidad a esa enfermedad, o procurar el tratamiento de afecciones imprevistas no relacionadas con el estudio».

Este comentario deja claro que este tipo de decisiones se basan en un *acuerdo*, pero no en una *obligación* por parte del promotor.

En otro documento de orientación ética elaborado en 2007 por ONUSIDA (programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recoge una declaración de obligación mucho más firme: *Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH*¹⁰. La orientación número 13 dice:

Los investigadores, el personal de investigación y los patrocinadores del ensayo deberían asegurar, como parte integral del protocolo de investigación, que se proporcione a los participantes el asesoramiento adecuado y el acceso a todos los métodos más avanzados de reducción de riesgo de VIH durante toda la duración del ensayo biomédico de prevención del VIH.

Cuando se presentó esta directriz en congresos y cursos patrocinados por estas dos organizaciones internacionales surgieron varias objeciones. Algunos asistentes a estos encuentros respondieron con incredulidad. «¿Se incluiría entonces una vacuna o un antimicrobiano de eficacia parcial cuando se encontrasen disponibles estos métodos?» En ese caso, sería muy difícil, por no decir imposible, analizar los resultados de los ensayos de prevención del VIH». «Es posible que los investigadores no puedan procurar *todos* los métodos más avanzados de reducción del riesgo de VIH, por motivos económicos tanto como por cuestiones de viabilidad». «Este requisito provocaría el estancamiento de la investigación en prevención».

¿En qué principio ético se podría justificar un requisito tan exigente? El principio más plausible sería el de la *beneficencia*¹¹, que impone la obligación de

procurar el máximo beneficio y reducir al mínimo los daños en la investigación y el tratamiento médicos. La provisión de tratamiento para los participantes en ensayos clínicos constituye una forma de procurar el máximo beneficio con relación a la salud, por lo que se puede argumentar que, efectivamente, existe la obligación de procurar tratamiento a estas personas.

Los detractores de esta postura, basándose en motivos muy diversos, alegan que no existe obligación alguna de procurar asistencia y tratamiento a los sujetos de la investigación que contraen la enfermedad de referencia durante un ensayo de prevención. Este argumento parte de la premisa de que la investigación no constituye una terapia, de lo que se deduce que las obligaciones de los investigadores no son las mismas que las propias de médicos que tratan a pacientes. Si bien es cierto que la investigación y el tratamiento son dos actividades distintas, con objetivos diferentes, no podemos inferir automáticamente que los investigadores no compartan ciertas obligaciones con los médicos. La obligación de procurar tratamiento en un ensayo de prevención podría derivarse del concepto de *reciprocidad*. Los voluntarios de un ensayo de prevención se someten a molestias e incomodidades, y puede que incluso a ciertos riesgos físicos, por lo que bien pueden merecer su tratamiento médico si contraen la enfermedad que la intervención pretende prevenir. Un problema que plantea este argumento radica en que los demás voluntarios del ensayo de prevención también merecerían recibir algo a cambio de su participación. Si el ensayo no resulta en un producto eficaz, los voluntarios que siguen libres de contagio no reciben beneficio alguno. Aunque esto pudiera parecer injusto, lo cierto es que las personas que no se contagian durante un ensayo de prevención siguen sanas, de modo que no hay beneficio que puedan recibir equivalente al tratamiento ofrecido a los voluntarios que enferman durante el ensayo.

Otro razonamiento que exponen quienes se oponen a esta directriz consiste en alegar simplemente que el tratamiento no sería asequible desde el punto de vista económico. Lo que esto implica es que la «doble moral» es aceptable

10. ONUSIDA/OMS, Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH (Ginebra, 2007).

11. Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de la investigación biomédica y del comportamiento, *El informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los*

sujetos humanos de investigación (Ministerio de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos, 18 de abril de 1979).

en base a los factores económicos. Sin embargo, no es este un argumento ético en respuesta a la afirmación de que existe la obligación de procurar tratamiento médico a las personas que participan en un ensayo y se contagian con la enfermedad. Al menos en el contexto del tratamiento del VIH, gracias a unas inversiones enormes mediante donaciones de países de todo el mundo y de organizaciones filantrópicas como la Fundación Gates, se ha logrado que el tratamiento del VIH llegue a muchas personas en países con recursos escasos. Por otra parte, nadie que contraiga VIH durante un ensayo de prevención va a necesitar tratamiento de inmediato, ya que pueden transcurrir hasta diez años para que la mayoría de la gente esté en condiciones médicas de recibir un tratamiento antirretroviral. A medida que el tratamiento del sida continúa generalizándose en muchos países en vías de desarrollo, lo que en su momento se consideró inasequible ha quedado demostrado que era perfectamente posible.

Otra cuestión polémica en torno al tratamiento médico de los participantes en investigaciones está relacionada con las obligaciones posteriores al ensayo. ¿Qué se les debe a los sujetos de cualquier tipo de investigación biomédica cuando finaliza su participación? ¿Y qué se debe a la comunidad donde se seleccionaron los sujetos, si es que se le debe algo? En este caso nos encontramos nuevamente ante dos posturas radicalmente opuestas¹². Según una opinión, no existe obligación alguna por parte de nadie de ofrecer nada a los sujetos de la investigación una vez finalizado el ensayo. En primer lugar, ofrecer los productos de la investigación que hayan resultado eficaces queda decididamente fuera de la capacidad de los propios investigadores. ¿Y qué ocurre cuando la investigación cuenta con un promotor de la industria? En este caso se argumenta que exigir a las compañías que ofrezcan sus productos es excesivo, ya que son empresas y deben obtener beneficios. ¿Y qué sucede con las autoridades sanitarias del país en vías de desarrollo donde se realiza la investigación? La respuesta es que la mayoría de los países en vías de desarrollo carece de los recursos necesarios para ofrecerlos puesto que el coste de los productos farmacéuticos o biotecnológicos queda fuera de su alcance.

12. Estas posturas contrarias se estudian en Macklin, supra n. 6, capítulo 3, «Striving for Justice in Research».

Partiendo de estas consideraciones, aquellos que se oponen a cualquier tipo de obligación una vez finalizado un ensayo concluyen que, de exigirse la provisión de productos eficaces para realizar un proyecto, una gran cantidad de investigaciones importantes no se podrían llevar a cabo en países en vías de desarrollo y la población quedaría privada de los beneficios de dicha investigación.

El punto de vista opuesto mantiene que existe la obligación de facilitar, en la medida de lo razonable, la disponibilidad de los productos de la investigación que resulten eficaces a los participantes que sigan necesitando una vez finalice el ensayo, así como a la comunidad o incluso al país donde se haya realizado la investigación. Esta postura se recoge en tres grandes directrices internacionales sobre ética en la investigación. La Declaración de Helsinki es un documento influyente que se ha sometido a dos revisiones importantes desde que en 1996 fuera publicado por la Asociación Médica Mundial. En la última revisión de la Declaración, realizada en 2008, se afirma lo siguiente:

La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados¹³.

Esta última versión supone un paso atrás con respecto a la versión previa a la revisión de 2008. En la Declaración de Helsinki de 2000 no se limitaba este requisito a poblaciones o comunidades desfavorecidas. En dicha versión se afirmaba lo siguiente: «La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de sus resultados». Sólo podemos especular sobre los motivos por los cuales la Asociación Médica Mundial introdujo esta restricción a los pocos años de realizar una revisión importante de su famosa declaración.

13. Asociación Médica Mundial, *Declaración de Helsinki*, 2008. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3>.

Las directrices éticas internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas¹⁴ reitera la postura ya formulada en una versión anterior del documento:

Antes de poner en marcha una investigación en una población o comunidad con recursos limitados, el promotor y el investigador deben invertir todos sus esfuerzos en garantizar lo siguiente:

- que la investigación responda a las necesidades y prioridades de salud de la población o comunidad sobre la que se va a realizar la investigación
- que, en la medida de lo razonable, toda intervención o producto que se desarrolle, o bien los conocimientos que se generen, se pongan a disposición de dicha población o comunidad para su provecho (directriz núm. 10).

Aunque aparente ser muy generosa, esta directriz presenta algunos problemas a la hora de interpretarla. ¿Cómo cabe interpretar el requisito de que la investigación debe «responder a las necesidades y prioridades de salud» de la población? ¿Se puede decir que la investigación «responde» a las necesidades de salud de la población siempre que aborde un problema de salud prominente en el país o la región? ¿Se deben tomar ciertas medidas antes de comenzar la investigación para garantizar que los productos que resulten eficaces se pongan a disposición de la población una vez finalizada la misma? ¿Y cómo se pueden determinar las «prioridades» de una población? ¿Por el predominio de ciertas enfermedades en esa población? ¿Son las prioridades aquellas que declaran las autoridades sanitarias del país, aunque la población discrepe cuando se le pregunte al respecto? Actualmente, preocupan bastante las llamadas «enfermedades olvidadas» que, aun siendo menos predominantes que el sida, la malaria y la tuberculosis, afectan gravemente a un gran número de personas. Un comentario del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas que sigue a esta directriz ofrece una respuesta parcial a estas preguntas:

(...) No basta con determinar simplemente que una enfermedad o trastorno sea predominante en la población en cuestión y que se precisen nuevas investigacio-

nes. Si la investigación produce intervenciones eficaces u otros beneficios, el requisito ético de que la investigación «responda» a las necesidades de la población sólo puede quedar satisfecho poniendo estos beneficios a disposición de la población.

La declaración de obligación más contundente con diferencia aparece en las directrices de la ONUSIDA y la OMS para la investigación biomédica de prevención del VIH¹⁵. La orientación número 19 dice:

Los investigadores deben informar a los participantes en un ensayo y a sus comunidades de los resultados del mismo. Durante las fases iniciales del desarrollo de un ensayo biomédico de prevención del VIH, los patrocinadores del ensayo y los países deberían establecer responsabilidades y planes para poner a disposición, lo antes posible, cualquier intervención biomédica preventiva del VIH que haya demostrado seguridad y eficacia (...) a todos los participantes en ensayos en los que se haya probado dicha intervención, así como a otras poblaciones de mayor riesgo de exposición al VIH en el país, potencialmente por medio de la transferencia de tecnología.

Hasta el momento de escribir estas líneas, los ensayos de prevención del VIH no han dado lugar a ningún producto verdaderamente eficaz. Se sigue conservando la esperanza de desarrollar un antimicrobiano eficaz, y los resultados de una vacuna para la prevención del VIH en Tailandia, publicados a finales de septiembre de 2009, parecen prometedores¹⁶. Sin embargo, el grado de protección que la vacuna parece ofrecer es relativamente moderado, y probablemente demasiado bajo para que las autoridades reguladoras permitan su producción. Los beneficios de una prevención eficaz de la infección del VIH para la salud pública son de tal magnitud que apenas caben dudas de que habrá un esfuerzo común para que los productos eficaces se consigan fácilmente.

No obstante, aún queda una cuestión general sin resolver: si existe la obligación de procurar los productos eficaces de la investigación biomédica, ¿sobre

14. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Ginebra: CIOMS, 2002.

15. *Supra*, n. 10.

16. Los resultados del ensayo aparecen resumidos en la dirección web <http://www.hivresearch.org/phase3/factsheet.html>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

quién recae dicha obligación? La única respuesta razonable es que ningún país, promotor de la industria o agencia pública debería soportar (ni va a soportar) toda la carga que supone facilitar el tratamiento o los productos de la investigación que resulten eficaces. En los últimos años hemos apreciado un avance hacia unos productos más asequibles y accesibles para los países con recursos escasos. Entre otros esfuerzos en este sentido destacan las donaciones gratuitas de los fabricantes farmacéuticos o sus descuentos en los medicamentos, las subvenciones concedidas a países en vías de desarrollo por el Fondo Mundial para combatir el sida, la tuberculosis y la malaria, la fabricación de fármacos genéricos en algunos países en vías de desarrollo, el colosal programa estadounidense PEPFAR para el VIH y el sida, que también ha asignado fondos para combatir la tuberculosis y la malaria, así como la Fundación Gates y otras grandes organizaciones filantrópicas privadas.

Ninguno de estos esfuerzos puede (ni debe) hacerse aisladamente responsable de facilitar la disponibilidad de los productos eficaces de la investigación en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, en pos de lograr la justicia mundial, debemos considerar nuevos métodos aún desconocidos de reducir el abismo que existe entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo. Los acuerdos alcanzados con antelación entre todas las partes interesadas pueden contribuir a que las intervenciones de eficacia demostrada se pongan al alcance de los países en vías de desarrollo donde se ensayan, evitando así la explotación de las poblaciones desfavorecidas de los países pobres.

**Zonas grises:
¿qué es y qué no
es investigación?**

Incertidumbres y dilemas

Aún quedan muchas dificultades sin resolver en el campo de la investigación con sujetos humanos, entre las que se podrían destacar las siguientes: ¿cómo mejorar el procedimiento y los documentos para la obtención del consentimiento informado?; ¿cómo determinar que los riesgos para los sujetos de la investigación sean «razonables»?; ¿qué sujetos de investigación son vulnerables y de qué modo lo son?; ¿qué constituye un «incentivo indebido» a la participación en una investigación? Estas incógnitas se encuentran entre muchas otras cuestiones que preocupan tradicionalmente a la ética de la investigación.

Sin embargo, otros problemas de mayor calibre se presentan a la hora de distinguir entre la investigación y lo que no es investigación. La distinción se ha centrado tradicionalmente en la diferencia entre medidas terapéuticas, profilácticas o diagnósticas para el cuidado y el tratamiento de los pacientes y las intervenciones que forman parte de un proyecto de investigación destinado a contribuir a la generación de nuevos conocimientos. No han sido objeto de tantos estudios algunas «zonas grises» que abordan el siguiente interrogante: ¿Cuándo se puede decir que una actividad es investigación y cuándo se trata de otra cosa que parece investigación pero no está sujeta a los requisitos que normalmente se aplican a la investigación, ni necesita estarlo? Otra cuestión distinta, aunque relacionada, se refiere a cómo se puede determinar el momento en que una práctica médica se ha convertido en el «tratamiento de referencia» en un campo o área especializada. La respuesta repercute en el diseño y la revisión de una investigación, dejando aparte la interrogante más conocida sobre cuándo una desviación del tratamiento de referencia constituye negligencia médica.

Actividades que guardan parecido con la investigación

Dos actividades que desdibujan la línea que separa la investigación de aquello que no es investigación son la práctica de la salud pública y la mejora de

la calidad en entornos clínicos. La metodología puede ser idéntica en actividades consideradas ajenas a la investigación y en aquellas consideradas típicamente como investigación y, en ambas situaciones, la conclusión de la actividad puede ir seguida de la publicación de unos resultados. Además, es posible que ambos tipos de actividades requieran un consentimiento informado, aunque no se suele obtener en los casos que no se tratan como investigación.

Ante estas incertidumbres surge la siguiente pregunta: ¿Por qué es necesario o importante hacer una distinción? Cuando una actividad se considera de investigación, se exige el cumplimiento de una serie de requisitos éticos: se debe presentar un protocolo completo por escrito ante un comité ético de investigación, se suele requerir el consentimiento de los seres humanos que participan (aunque este requisito se puede obviar en determinadas condiciones); los sujetos de la investigación tienen derecho a negarse a participar y a abandonar la actividad en cualquier momento, y la mayor parte de la investigación está sometida a algún tipo de supervisión estatal. Sin embargo, a menudo no encontramos estos requisitos éticos en la práctica de la salud pública ni en la mejora de la calidad.

Se podría creer que la incertidumbre quedaría disipada con la definición de la «investigación». La siguiente es una definición de «investigación» ampliamente aceptada: «*Investigación* significa un estudio sistemático –comprendido el desarrollo, la prueba y la evaluación de la investigación– orientado a desarrollar o contribuir a la generación de unos conocimientos generalizables¹». Como veremos más adelante, un elemento fundamental de esta definición se encuentra en este «orientado a contribuir a la generación de conocimientos que sean generalizables». También conviene señalar que la definición no menciona la publicación de los resultados de la actividad como característica que la capacita como investigación. Sin embargo, hay voces que sostienen que la publicación constituye un determinante *de facto* de la investigación.

1. Esta definición aparece en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, 45 CFR 46.102. Disponible en <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm#46.102>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

La práctica de la salud pública y la investigación

Dentro de la práctica de la salud pública se desarrollan habitualmente tres actividades principales: la primera consiste en la vigilancia, que se define como «la recolección, el análisis y la interpretación de forma continua y sistemática de datos de consecuencias específicas, fuertemente integrados con la difusión oportuna de estos datos a los responsables de prevenir y controlar la enfermedad o lesión»². Esta actividad suelen llevarla a cabo las agencias estatales con competencia para realizar investigaciones. Sin embargo, la vigilancia también puede correr a cargo de investigadores académicos que hayan recibido subvenciones o firmado contratos con la Administración pública para la realización de esta actividad. En algunos casos, y quizá con una frecuencia cada vez mayor, la vigilancia puede implicar la extracción de sangre u otras muestras biológicas de personas. En ese caso, incluso cuando la actividad no se considere investigación, el consentimiento de cada individuo sería necesario, ya que la intervención es invasiva. Podría tratarse de un procedimiento tan inofensivo como pasar un bastoncillo de algodón por la mejilla, pero aún así sería necesaria la autorización del individuo.

Una segunda actividad habitual en la práctica de la salud pública es la reacción a las situaciones de emergencia. La ilustre agencia estadounidense de la salud pública, *US Centers for Disease Control and Prevention*, define esta actividad en los siguientes términos: «Una actividad de la salud pública realizada en una situación de urgencia o emergencia, normalmente debido a una amenaza inminente identificada o supuesta a la población, aunque a veces debido a que las autoridades públicas y/o gubernamentales perciben una amenaza inminente que exige actuar inmediatamente»³. Esta actividad se suele realizar con la autoridad que otorga el Estado, aunque existen excepciones, como en

2. US Centers for Disease Control and Prevention, *Guidelines for Defining Public Health Research and Public Health Non-Research*, revisadas el 4 de octubre de 1999. Disponible en <http://www.cdc.gov/OD/science/regs/hrpp/researchDefinition.htm>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

3. *Ibíd.*

el caso de organizaciones humanitarias como Médicos Sin Fronteras (MSF) o la Cruz Roja Internacional. Entre otros ejemplos podríamos señalar brotes de enfermedades infecciosas, inundaciones, terremotos y otras catástrofes naturales, epidemias de enfermedades de origen alimentario y otras situaciones similares. El objetivo de la reacción consiste en documentar la existencia y la magnitud de un problema de salud pública en una comunidad o región y poner en marcha las medidas adecuadas para enfrentarse a la situación. El problema que surge a la hora de distinguir entre una reacción a situaciones de emergencia para la salud pública y una investigación de la salud pública radica en que lo que se aprende durante la investigación puede llevar a la generación de conocimientos generalizables, incluso cuando no fuera esa la intención inicial de la actividad.

El problema ético que se plantea cuando una reacción a una situación de emergencia se planifica primero como estudio de investigación es bien distinto. Puede tratarse de una reacción urgente a una situación de emergencia con el objetivo habitual de proteger la salud pública y, al mismo tiempo, una oportunidad de realizar una investigación que podría resultar en conocimientos aplicables a futuras situaciones similares. Como ejemplo podríamos poner un cuestionario que acompaña a la extracción de muestras de sangre de personas que enferman y de aquellas que permanecen sanas durante un brote epidémico. A la vez que las autoridades sanitarias adoptan las medidas oportunas para detener la propagación de la enfermedad y proteger a las personas sanas del contagio, podrían intentar determinar si algún factor biológico o de estilo de vida provoca que ciertas personas enfermen y otras no. Este esfuerzo por averiguar si existe algún factor determinante se puede considerar como un propósito de contribuir a la ampliación de conocimientos generalizables y, por tanto, como una investigación.

El problema ético que surge entonces consiste en que la intención de realizar una investigación exigiría la preparación de un protocolo detallado de investigación. Este protocolo tendría que presentarse ante el comité ético correspondiente para su estudio y aprobación, quien podría solicitar su revisión y nueva presentación. De ser así, el comienzo de la reacción a la situación de emergencia se vería retrasado, lo que probablemente causaría un mayor per-

juicio a la población. Además, realizar esta actividad como investigación exigiría la obtención del consentimiento informado de personas para acciones tan sencillas como una encuesta o una entrevista breve. Esta labor extra podría robar tiempo y recursos del esfuerzo de ocuparse de la situación de emergencia. Ante la extracción de muestras sanguíneas, debemos plantearnos si se puede ejercer una mayor presión sobre los individuos para que permitan que se les haga la extracción cuando la intervención se considera una reacción ante una situación de emergencia que cuando se trata claramente de una labor de investigación. En el caso último, debería aplicarse el requisito ético del derecho de los individuos a negarse a participar y a no sufrir presiones ni someterse a una «influencia indebida».

Independientemente de si se puede distinguir entre información recopilada para una reacción ante una situación de emergencia e información recopilada para una investigación, los comités de revisión ética podrían establecer unas directrices para las investigaciones realizadas durante brotes epidémicos⁴. Entre estas directrices podría recogerse que los investigadores no necesitan presentar un protocolo completo y detallado ante el comité al comienzo del estudio. En su lugar, se podría preparar y presentar una breve declaración de objetivos y procedimientos de la investigación para su revisión de forma rápida o acelerada por parte del presidente del comité u otro miembro designado. Incluso si la reacción a la situación de emergencia comprendiera elementos que parezcan de un modo incuestionable propios de una investigación, un órgano de supervisión ética debidamente constituido podría tomar la decisión de obviar el requisito de los formularios de consentimiento firmados a favor del consentimiento verbal de los participantes en entrevistas o encuestas, o incluso de la eliminación de toda forma de consentimiento. Esta exención sólo se podría conceder en caso de no poder identificar a los individuos y, como ya hemos observado, su consentimiento sí tendría que obtenerse para la extracción de muestras de sangre u otros especímenes biológicos.

4. Ruth Macklin y Ethan Cowan, Conducting Research in Disease Outbreaks, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Vol. 3, núm. 4; abril de 2009: 1-3.

La tercera práctica de la salud pública más común consiste en la evaluación de programas. Esta actividad suele implicar una evaluación sistemática, mediante procedimientos científicos y estadísticos, que conduce a la conceptualización, el diseño, la puesta en práctica y la utilidad de los programas de salud pública. Obviamente, en la investigación se emplean unos métodos idénticos. Si las autoridades sanitarias pretenden comparar un programa propuesto recientemente con otro ya existente, ¿se convierte automáticamente el estudio comparativo en investigación? Si se instaura y se evalúa el nuevo programa sin compararlo con el existente, ¿se considera entonces una innovación, pero no una investigación? Otra forma de plantear esta pregunta sería: ¿consideramos que la «investigación operativa» es «investigación», o más bien una evaluación de programas?

El debate

Según uno de los argumentos de este debate, es necesario contar con una definición exhaustiva de la investigación en salud pública para todas estas situaciones. Si fuera necesario presentar todas las propuestas a un comité ético de investigación, se producirían largas demoras antes de que se pudiera llevar a cabo cualquier proyecto de salud pública. Especialmente, si fuera necesario obtener el consentimiento informado de cada persona antes de recopilar información personal para la vigilancia de una situación, habría gente que se negaría, por lo que los resultados no serían válidos.

El argumento contrario sostiene que es preferible una definición general de la investigación en salud pública. Los motivos que alega se refieren a que los comités éticos de investigación podrían garantizar de un modo más eficaz la protección de la intimidad y la confidencialidad de los individuos, y que a las personas investigadas se les concedería el derecho a decidir qué hacer con su información personal.

Según una tercera postura, es imposible distinguir claramente entre investigación y práctica de la salud pública, puesto que existe un solapamiento inevitable en las actividades realizadas en ambas situaciones. Por lo tanto,

deberían abandonarse los intentos de establecer una distinción. La visión opuesta afirma que es necesario aclarar la distinción, pues la situación actual es muy confusa y diversos grupos y agencias aceptan definiciones distintas de cuándo una actividad constituye investigación y cuándo es una práctica de la salud pública.

Como claro ejemplo de esta confusión tenemos los distintos puntos de vista de la agencia *US Centers for Disease Control and Prevention* y las autoridades sanitarias de los diversos estados estadounidenses. La distinción entre investigación y práctica de la salud pública de *US Centers for Disease Control and Prevention* se basa en la intención de la actividad: si la intención principal consiste en prevenir o controlar una enfermedad o lesión, o mejorar un programa de salud pública, y no se pretende realizar una investigación en el momento, el proyecto no se considera investigación. Si la intención principal cambia a la generación de conocimientos generalizables, entonces el proyecto se convierte en investigación⁵.

Las autoridades estatales de Estados Unidos se opusieron firmemente a esta definición publicada en la guía de la agencia en 1999: «No consideramos que estas actividades sean investigación cuando el estado las lleva a cabo. Sin embargo, si otra entidad realizara las mismas actividades, entonces sería una investigación que exigiría su revisión por parte de un comité ético de investigación»⁶. Según este punto de vista, lo que determina si una actividad es investigación no es la intención, sino la organización o el promotor de la actividad.

Una posibilidad sería considerar la vigilancia de la salud pública como práctica e investigación al mismo tiempo, aunque puede que el énfasis recaiga en una u otra, quizá cambiando en varias ocasiones a lo largo de la investigación. Lo que se exige en cualquier caso es la formulación de unos principios éticos que justifiquen y, posiblemente, que limiten, la recolección de datos. Otra medida consistiría en desarrollar un mecanismo de supervisión de los aspectos

éticos de la práctica de la salud pública que actualmente no se someten a supervisión ética alguna. La reforma de los sistemas actuales podría servir para generalizar la regulación de las protecciones de los sujetos humanos con relación a la salud pública.

La mejora de la calidad en el entorno clínico

Estudiemos dos casos típicos que ilustran las incertidumbres existentes en este campo. El primero consiste en un proyecto de mejora de la calidad en un hospital estadounidense destinado a mejorar las medidas dialíticas para una adecuada purificación de la sangre mediante un seguimiento más preciso de las prescripciones dialíticas⁷. El proyecto propuesto no se presentó para su revisión por parte del comité ético de la institución. Tras la finalización del proyecto se publicaron dos artículos científicos en revistas especializadas. Conforme a las normas del comité ético, un miembro docente que participó en el proyecto informó al mismo de dichas publicaciones. El comité determinó posteriormente que el proyecto era investigación y que se debería haber presentado para su revisión. Los docentes que participaron en la realización del proyecto recurrieron a dos agencias federales para la aclaración del asunto. Las dos agencias federales consultadas no se pusieron de acuerdo sobre la cuestión de si el proyecto era o no de investigación⁸. La agencia federal estadounidense que supervisa la investigación determinó finalmente que la actividad era investigación y que debería haber sido revisada por un comité ético⁹.

En el segundo ejemplo, una prestigiosa facultad de medicina de Estados Unidos desarrolló un programa de mejora de la calidad con una lista de comprobación diseñada para evitar las infecciones hospitalarias. La lista de control se puso en marcha en 108 unidades de cuidados intensivos, y el estudio descu-

5. Directrices de la agencia *US Centers for Disease Control and Prevention*, supra n. 2.

6. Amy Fairchild, *Dealing with Humpty Dumpty: Research, Practice and the Ethics of Public Health*, *J of Law, Medicine and Ethics*, 2003; 31 (4): 615-23.

7. Joanne Lynn, *When Does Quality Improvement Count as Research? Human Subject Protection and Theories of Knowledge*, *Qual Saf Health Care* 2004; 13:67-70.

8. Jeffrey Brainard, sección sobre Política y Gobierno, *The Chronicle of Higher Education* (26 de noviembre de 2004): 21.

9. Joanne Lynn, supra n. 7.

brió que las tasas de infección se redujeron en estas unidades, se salvaron vidas humanas y se ahorraron gastos¹⁰. Los autores del estudio publicaron sus resultados en la revista *New England Journal of Medicine*. Cuando tuvo conocimiento de los resultados publicados, la agencia federal estadounidense responsable de la supervisión de los aspectos éticos de la investigación escribió una carta a la facultad de medicina que diseñó y promocionó el proyecto, donde afirmaba que estas actividades eran investigaciones con sujetos humanos y que se habían realizado sin la debida aprobación de un comité ético. La agencia ordenó la interrupción inmediata de las actividades que empleaban las listas de control en las unidades de cuidados intensivos. La facultad de medicina respondió que consideraba la actividad exenta de revisión por parte del comité ético de investigación, aunque admitía que era el comité quien debía haber tomado esa decisión y no la facultad por su propia cuenta. Los hospitales, por su parte, respondieron que su participación en el proyecto constituía una actividad de mejora de la calidad, y no de investigación con sujetos humanos. Cuando el episodio llegó a oídos de los periodistas, se publicó en la prensa. El caso provocó un gran escándalo y protestas generalizadas. Fueron muchos los que acusaron a la agencia federal de supervisión de suspender un proyecto claramente beneficioso. Un programa que conseguía reducir las infecciones hospitalarias, salvar vidas humanas y ahorrar en gastos había sido suspendido arbitrariamente por una agencia, al parecer debido a un simple defecto de forma. Curiosamente, tras la mala publicidad, la agencia federal de supervisión revocó su decisión¹¹.

¿Cómo deberíamos interpretar los requisitos éticos cuando se ponen en marcha proyectos de mejora de la calidad en entornos clínicos? Parece que los requisitos para la protección de los sujetos humanos de la investigación también son aplicables en muchos proyectos de mejora de la calidad. En la mejo-

ra de la calidad preocupa la protección de la intimidad igual que en la investigación. La prueba de un nuevo modo de tratamiento en un hospital puede suponer un riesgo para los pacientes o que acaben peor parados que con el modo de tratamiento usado hasta entonces. Normalmente, los estudios de mejora de la calidad no tratan de obtener el consentimiento informado de los pacientes. Curiosamente, lo que se suele estudiar es el comportamiento de los médicos u otros profesionales sanitarios con el fin de mejorar algún aspecto del cuidado de los pacientes. Cuando los proyectos de mejora de la calidad se tratan como investigaciones, los que deben otorgar su consentimiento para ser estudiados son los trabajadores sanitarios, no los pacientes. Un estudio diseñado para proyectos de mejora de la calidad consiste en comparar un nuevo modo de asistencia con otro ya existente en entornos clínicos distintos, o bien en distintas unidades del mismo hospital. Si un proyecto de mejora de la calidad siguiera este diseño, acabaría siendo indistinguible de los estudios que usan un «grupo de control», como ocurre en la investigación.

Al igual que en la cuestión en torno a la práctica de la salud pública y la investigación, se alega que si todos los proyectos de mejora de la calidad se trataran como investigaciones, se acabarían causando demoras en su puesta en marcha, ya que los proyectos propuestos tendrían que someterse al análisis prospectivo de un comité ético de investigación. A su vez, se incrementaría la cantidad de trabajo de los comités existentes, así como de los encargados de la mejora de la calidad, pues tendrían que elaborar informes detallados. Asimismo, si se considerase necesario obtener el consentimiento informado de cada paciente, sería logísticamente imposible llevar a cabo estos proyectos. Sin embargo, este mismo problema se presenta en los estudios aleatorios por conglomerados. No son los pacientes o los sujetos de la investigación los que se someten a un estudio aleatorio, sino las instituciones o las unidades de un centro de asistencia sanitaria. Probablemente, los pacientes del hospital o la clínica donde se realizan estos estudios deberían ser informados. Sin embargo, no sería posible realizar la investigación o el proyecto de mejora de la calidad si se diera a los pacientes la oportunidad de no participar.

En general, aquellos que realizan estudios que se prestan a interpretarse como investigación o como mejora de la calidad, prefieren clasificarlos como de

10. Mary Ann Baily. Harming through Protection? *New England Journal of Medicine*, volumen 358:768-769, 21 de febrero 2008. Disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/8/768>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2008.

11. Linda Carroll, A Boost for QI Research, *The Hospitalist*, septiembre de 2008. Disponible en http://www.the-hospitalist.org/details/article/187749/A_Boost_for_QI_Research.html. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009.

mejora de la calidad. Como ya hemos visto, la mejora de la calidad no exige la preparación de un protocolo detallado, ni la revisión y aprobación del protocolo por parte de un comité. Por tanto, las actividades de control de la calidad se pueden diseñar y poner en marcha sin necesidad de realizar los cambios que podría exigir un comité ético de investigación. No obstante, existen otros puntos que los investigadores consideran a favor de clasificar un proyecto propuesto como investigación en vez de mejora de la calidad, incluso cuando el proyecto parece tratarse obviamente de lo segundo y no de lo primero. Es posible que los médicos prefieran presentar un estudio como investigación si creen que los resultados pudieran merecer su posterior publicación. La opinión de que un estudio que pretende su publicación ha de ser de investigación está muy generalizada. Esta creencia se origina en la práctica por parte de los editores de las revistas especializadas de preguntar si se ha obtenido la aprobación de un comité de revisión ética. Además, como demuestran los ejemplos antes citados, la experiencia indica que pueden surgir problemas con un comité de revisión ética o con agencias públicas de supervisión cuando los estudios se consideran como mejoras de la calidad en vez de investigaciones y no se someten a la revisión de un comité ético. Al igual que cuando pretendíamos distinguir la práctica de la investigación en salud pública, puede que intentar establecer una diferencia precisa sea sencillamente inútil¹². Las personas encargadas del diseño y la puesta en práctica de un proyecto deberían estudiar las opciones detenidamente y elegir lo que consideren que sea la táctica éticamente correcta, con una justificación adecuada para la opción adoptada.

La determinación de lo que constituye el «tratamiento de referencia»

La identificación del «tratamiento de referencia» en la práctica médica puede repercutir en el diseño de la investigación y la revisión y la aprobación del

protocolo de investigación por parte de un comité ético. La línea que separa la investigación de la práctica médica queda normalmente clara en el caso de los medicamentos y los dispositivos experimentales, que deben recibir la aprobación de una agencia reguladora antes de cruzar la barrera entre la investigación y la práctica médica aceptada. Sin embargo, otras intervenciones médicas carecen de esa «línea divisoria» tan clara que ofrece la aprobación por parte de una agencia reguladora, como es el caso de los nuevos procedimientos quirúrgicos, las rutinas novedosas introducidas en unidades de cuidados intensivos (UCI) u otras unidades hospitalarias o los procedimientos terapéuticos de reciente desarrollo que no implican el uso de medicamentos o dispositivos nuevos. El ejemplo siguiente pone de manifiesto los problemas que afectan a esta «área gris».

Se trata de un protocolo para un conjunto de procedimientos para el tratamiento temprano basado en objetivos terapéuticos específicos de la sepsis en el servicio de urgencias, un problema médico grave al que se enfrentan los médicos con suma frecuencia¹³. Un protocolo de cuidados intensivos sometido a prueba por un prestigioso investigador demostró un gran beneficio en la reducción de la mortalidad de los pacientes ingresados en urgencias, de lo cual se informó en un artículo publicado por una importante revista médica. Debido a que este procedimiento médico no se sometió al tipo de investigación rigurosa propia de la investigación de medicamentos nuevos, quedaban ciertas dudas acerca de su eficacia y, en ocasiones, de esta gestión médica tan sumamente intensiva, pero al haberse publicado en una revista médica de prestigio, la intervención se adoptó en varias unidades de urgencias, de lo cual se deriva la siguiente pregunta: ¿en qué momento se puede considerar un procedimiento como «tratamiento de referencia»?

¿Cómo se determina comúnmente el tratamiento de referencia para un procedimiento médico? La respuesta no está muy clara, debido en parte a que el término «tratamiento de referencia» nació como concepto médico-jurídico en la práctica de la medicina. Como observaba un experto en

12. David Doezema y Mark Hauswald, Quality Improvement or Research: A Distinction Without a Difference? *IRB: Ethics & Human Research* 24 Núm. 4 (2002): 9-12.

13. Este ejemplo me lo planteó personalmente un alumno que me pidió que no se incluyeran los pormenores del caso en los comentarios publicados sobre la situación aquí descrita.

derecho sanitario: «El “tratamiento de referencia” es un término legal que denota el nivel de conducta que un médico o profesional sanitario debe satisfacer cuando trata a un paciente para no ser culpable de negligencia... Se trata de una referencia centrada en la profesión y comprende una amplia variedad de prácticas¹⁴». Resulta obvio que esta definición médico-jurídica vale de poco a la hora de determinar qué es el tratamiento de referencia en circunstancias particulares en las que no medien juicios ni demandas por negligencia médica.

La importancia de esta cuestión en el contexto de la investigación nos remonta a la distinción (o ausencia de ella) entre mejora de la calidad e investigación. Si una intervención médica específica se puede considerar como tratamiento de referencia, el estudio de su puesta en práctica en un entorno nuevo se podría considerar mejora de la calidad en vez de investigación. No obstante, si la intervención no se considera como tratamiento de referencia en ese entorno, se debe preparar una propuesta para su presentación ante el comité de revisión ética y su evaluación conforme a los requisitos éticos para la revisión de una investigación.

¿Cuántas pruebas se necesitan para que un procedimiento médico o quirúrgico se pueda considerar como tratamiento de referencia en esa rama de la práctica médica? Y estas pruebas, ¿deben ser siempre el resultado de ensayos clínicos controlados y aleatorios, como ocurre con los medicamentos experimentales? ¿Significa el respaldo de un protocolo de tratamiento por parte de un colegio profesional de médicos o cirujanos que el procedimiento se ha convertido en tratamiento de referencia? ¿Cuántos artículos que validen el procedimiento se deben publicar en revistas de prestigio especializadas en el campo? No existen respuestas claras a estas preguntas.

Sin embargo, en las situaciones en que parece obvio que una intervención médica se ha convertido en tratamiento de referencia, existe una variedad de motivos para estudiar la puesta en práctica de dicha intervención en un entorno clínico. En un estudio se puede investigar el tiempo que se tarda en

poner en práctica un procedimiento nuevo en el hospital o la unidad; la capacidad de los médicos para instaurar una nueva rutina compleja puede ser objeto de estudio, y a menudo, el coste económico de la misma puesta en práctica también se investiga. Por consiguiente, las cuestiones que plantea el estudio de la puesta en práctica de un procedimiento podrían diferir enormemente del estudio de la seguridad y la eficacia del procedimiento en sí, en lo que se suelen centrar las primeras investigaciones sobre un procedimiento.

Los planes de puesta en práctica guardan más parecido con los estudios de mejora de la calidad que con la investigación, pero no queda del todo claro. Puede que no se presente (ni se necesite presentar) un protocolo completo ante el comité ético para su revisión. Puede que se compare (o puede que no sea necesario) con la intervención ya existente en ese hospital o unidad. Sin embargo, curiosamente, incluso si estas investigaciones se sometiesen a la revisión de un comité ético, los riesgos no se evaluarían del mismo modo que en el caso de un estudio de investigación típico, en el que, entre los resultados, se incluye la seguridad del procedimiento para los pacientes. Por último, la intervención no exigiría un consentimiento informado de pacientes gravemente enfermos ni de sus representantes en caso de introducirse como procedimiento hospitalario de reciente desarrollo. Pero si se considerase investigación, las personas cuyo comportamiento se somete a estudio serían los médicos y demás personal sanitario, y su consentimiento informado sería necesario, pues serían sujetos de una investigación.

Unas cuantas conclusiones (provisionales)

Debe haber quedado claro a lo largo del debate anterior que los intentos de establecer una distinción precisa entre investigación y práctica de la salud pública o mejora de la calidad podrían tratarse de una vana empresa. Cuando existe una incertidumbre o un solapamiento auténtico, la búsqueda de una definición que establezca una clara distinción parece un acto arbitrario. Lo que se necesita, en su lugar, es una supervisión ética de estas actividades, ya se consideren investigaciones o no: se puede poner a seres humanos en una situación de riesgo, su intimidad se puede ver invadida, y podrían producirse

14. George J. Annas, *Standard of Care: The Law of American Bioethics* (Nueva York: Oxford University Press, 1993): 4.

daños psicológicos o sociales a consecuencia del propio estudio o a raíz de una violación del deber de confidencialidad.

Como han manifestado otras voces anteriormente, las normas y los procedimientos del análisis prospectivo de la investigación por parte de un comité ético puede que no sirvan para la revisión ética de muchas actividades de la salud pública y de la mejora de la calidad. La participación en una investigación es optativa, mientras que, probablemente, los pacientes y los profesionales sanitarios tengan la responsabilidad de participar en la mejora de la calidad para garantizar que se adopten las medidas adecuadas para la seguridad y el bienestar de los pacientes¹⁵. Se debería instaurar un mecanismo para la supervisión ética de la práctica de la salud pública y la mejora de la calidad, pero ese mecanismo no debería consistir en los comités éticos que revisan actualmente la investigación de esa institución u organización. Y ya por último, además de un mecanismo de revisión, se precisan unas directrices éticas. Las sofisticadas directrices internacionales y normativas nacionales en materia de investigación con sujetos humanos deberían complementarse con orientaciones éticas enfocadas a la práctica de la salud pública y la mejora de la calidad en los entornos clínicos.

15. Joanne Lynn, *supra* n. 7.

Acerca de la autora

Ruth Macklin

Ruth Macklin es doctora en Filosofía y profesora de Ética en el Departamento de Epidemiología de la Facultad de Medicina Albert Einstein de Nueva York. Compagina su tarea docente con la investigación, especializada en sida y salud reproductiva en países en desarrollo.

Actualmente forma parte del Comité Ético de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entidad con la que colabora en varios programas. También es miembro de otros organismos nacionales e internacionales donde colabora como asesora en temas éticos.

Entre sus libros destacan:

- *Double Standards in Medical Research in Developing Countries* (Cambridge: Cambridge University Press, 2004).
- *Against Relativism: Cultural Diversity and the Search for Ethical Universals in Medicine* (Nueva York, Oxford University Press, 1999)
- *Surrogates and Other Mothers: The Debates over Assisted Reproduction* (Philadelphia: Temple University Press, 1994)
- *Enemies of Patients: How Doctors are Losing Their Power and Patients Are Losing Their Rights* (Nueva York, Oxford University Press, 1993)

Títulos publicados

Cuadernos de Bioética:

23. *La ética y la investigación clínica*
22. *El consentimiento por representación (en edición)*
21. *La ética en los servicios de atención a las personas con discapacidad intelectual grave (en edición)*
20. *Retos éticos de la e-salud*
19. *La persona como sujeto de la medicina*
18. *Listas de espera: ¿lo podemos hacer mejor?*
17. *El bien individual y el bien común en bioética*
16. *Autonomía y dependencia en la vejez*
15. *Consentimiento informado y diversidad cultural*
14. *Aproximación al problema de la competencia del enfermo*
13. *La información sanitaria y la participación activa de los usuarios*
12. *La gestión del cuidado en enfermería*
11. *Los fines de la medicina*
10. *Corresponsabilidad empresarial en el desarrollo sostenible*
9. *Ética y sedación al final de la vida*
8. *Uso racional de los medicamentos. Aspectos éticos*
7. *La gestión de los errores médicos*
6. *Ética de la comunicación médica*
5. *Problemas prácticos del consentimiento informado*

4. *Medicina predictiva y discriminación*
3. *Industria farmacéutica y progreso médico*
2. *Estándares éticos y científicos en la investigación*
1. *Libertad y salud*

Informes de la Fundació:

4. *Las prestaciones privadas en las organizaciones sanitarias públicas*
3. *Clonación terapéutica: perspectivas científicas, legales y éticas*
2. *Un marco de referencia ético entre empresa y centro de investigación*
1. *Percepción social de la biotecnología*

Interrogantes éticos:

1. *¿Qué hacer con los agresores sexuales reincidentes?*

Para más información : www.fundaciongrifols.org

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS