

Revisión Bibliográfica

Algunas consideraciones bioéticas sobre los ensayos clínicos.

Some bioethical considerations about the clinical trials.

Dra. Elena Hernández Navarro¹, Dr. Orlando León Espinosa², Dra. Iris Díaz Lorenzo³, Dr. Héctor Ruiz Calabuch⁴, Dra. Ana Maria Ramos Cedeño⁵

1. Especialista de 1er grado en Embriología. Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Cuba.
2. Especialista de 2do grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Cuba.
3. Especialista de 2do grado en Farmacología. Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Cuba.
4. Especialista de 2do grado en Farmacología Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Cuba.
5. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. Cuba.

RESUMEN

Se realiza una revisión sobre diferentes aspectos bioéticos a tener en cuenta para la realización de ensayos clínicos. Se enfocan aspectos históricos, así como se relacionan diferentes códigos éticos internacionales vigentes haciendo énfasis en la declaración de Helsinki. Se analizaron algunas cuestiones relacionadas con la participación de diversos grupos de riesgo en los ensayos clínicos: menores, embarazadas, retrasados mentales y otros, así como algunos criterios relacionados con el uso de placebos en la investigación clínica. Se concluye que para realizar ensayos clínicos las consideraciones éticas son tan importantes como las metodológicas pues ayudan a lograr un equilibrio adecuado entre los intereses del individuo y los de la ciencia y la sociedad.

DeCS: ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO BIOETICA.

Palabras clave: ensayo clínico controlado aleatorio bioética.

ABSTRACT

A review about different bioethical aspects to take into consideration for the carrying out of clinical trials is made. Historical aspects are focused, and different existing international ethical codes are related with special emphasis on the Declaration of Helsinki. Some issues were analyzed related to the participation of different groups of risk in the clinical trials: children, pregnant women, mentally retarded and others, as well as some criteria related to the use of placebos in the clinical research. It is concluded that for the carrying out of clinical trials ethical considerations are as important as the methodological ones as they help achieve an appropriate balance between the interests of the individual and those of science and society.

MeSH: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL BIOETHIC.

Keywords: randomized controlled trial bioethics.

INTRODUCCIÓN

La ética es tan antigua como el hombre, de ahí que al abordar el estudio de los problemas éticos de las ciencias humanas y la medicina debe apoyarse en los conceptos clásicos de la Grecia, en la que surgieron de forma simultánea la filosofía, la ética, la matemática y la medicina, cuyos conceptos estuvieron vigentes hasta el siglo XVII y aún hoy algunos de ellos lo están^{1,2,3}.

La historia de la medicina demuestra como el avance de esta ciencia se ha producido a expensas de mucho dolor y sufrimiento para la humanidad, siendo incontables los ejemplos de crueldades cometidas por los médicos "para el avance de la medicina", tanto en épocas remotas como en este siglo^{2,3,4}.

Las posibilidades de efectuar investigaciones científicas en seres vivos, tanto en los animales como en el hombre fueron enunciadas primeramente por el filósofo francés Claude Bernard en su libro "Introducción a la medicina experimental" en 1865, en el cual postuló algunas de sus bases científicas y éticas, justificándolas sólo cuando se usan como medio para salvar vidas y curar dolencias, dejando sentado desde entonces que existen dilemas morales que deben ser abordados de forma justa por el investigador^{1,2}.

Resulta difícil establecer cual estudio constituyó el primer ensayo clínico controlado (ECC). Es este siglo en el período comprendido de 1925 a 1955 donde acontecen los primeros avances en la metodología científica de los ensayos clínicos y surgen las regulaciones éticas de la experimentación en humanos. En esta etapa se desarrollaron múltiples ensayos clínicos y aparecieron numerosos fármacos con propiedades terapéuticas beneficiosas, tales como: sulfanilamida, penicilina, estreptomina, entre otras, que sentaron las bases para el impetuoso desarrollo que hoy en día tienen los mismos. Sin embargo, en parte de esta misma etapa la humanidad sufrió los horrores del nazismo incluyendo los experimentos llevados a cabo en humanos por sus médicos, que constituyeron violaciones flagrantes de los más elementales derechos humanos. Estos llevaron a que los humanistas triunfantes de la segunda guerra mundial se reunieran en Nuremberg en 1947 tras en juicio a los criminales nazis y redactaran el "Decálogo de Nuremberg" que constituyó el primer código ético de la experimentación humana. Por tanto, las regulaciones éticas de los ensayos clínicos surgen como una necesidad histórico-social de relevante importancia para una adecuada conciliación entre el desarrollo de la medicina y los intereses del individuo y la sociedad. A este código le siguieron otros que se han ido enriqueciendo paulatinamente acorde a las exigencias del desarrollo⁵⁻¹⁰.

Como antecedente histórico trascendental para el desarrollo de los ECC se destacó el drama de la talidomida que produjo una alta frecuencia de malformaciones congénitas de gran repercusión científica en la investigación preclínica, que conllevó a que el 15 de julio de 1968 se escribiera la "Carta Godenthal" por Edwin I. Godenthal a todas las compañías farmacéuticas de los Estados Unidos, donde se establecía la necesidad urgente de realizar estudios comparativos de los nuevos productos en animales y en el hombre. A partir de este hecho también han surgido organismos y legislaciones éticas internacionales que velan por un uso racional y adecuado de los animales de laboratorio (International Council for the Laboratory Animals Science (ICLAS) y otros)^{5,11}.

¿Es necesario investigar en humanos?.

La medicina como toda ciencia necesita de la investigación pues sólo así puede asegurar su avance en el conocimiento de la salud y los procesos fisiológicos y patológicos del ser humano, debiendo esos conocimientos ser probados en ellos en última instancia. Dichos estudios incluyen tres modalidades fundamentales:

El estudio de los procesos fisiológicos, bioquímicos, patológicos o de las reacciones a una determinada intervención física, química o psicológica en sujetos o en pacientes bajo tratamiento

Los ensayos clínicos controlados de métodos diagnósticos, profilácticos o terapéuticos en grupos de pacientes de mayor tamaño encaminados a demostrar una reacción específica en un contexto de variaciones biológicas individuales.

Los estudios para evaluar las consecuencias de determinadas acciones profilácticas o terapéuticas dentro de una comunidad^{6,10,12}.

No hay dudas del extraordinario valor que ha ido cobrando el desarrollo de los ensayos clínicos controlados, que emplean al ser humano como sujeto experimental, usando métodos científicos y dentro de límites ético-morales y jurídicos definidos. Su objetivo es la validación científica de métodos diagnósticos, profilácticos o terapéuticos. Metodológicamente el ECC consta de 4 fases, cada una de las cuales tiene características particulares que permiten establecer el grado del desarrollo del producto y al final de la investigación define sobre la utilidad o no del mismo en la práctica clínica.

¿Es ético investigar en humanos?

Para que un ensayo en seres humanos sea ético es necesario que se cumplan los cuatro principios generales de la bioética:

1. La autonomía.
2. La beneficencia.
3. La no maleficencia.
4. La justicia.

Los ensayos clínicos pueden traer o no beneficio para el paciente. En ambos casos existen dilemas éticos que deben ser bien abordados pero más aún cuando el paciente no resulta beneficiado con la intervención médica pues “el hombre no debe ser usado como un medio para los fines de otros pues él es un fin en si mismo”, pudiendo vulnerarse su dignidad humana. Sin embargo moralmente es aceptable si a pesar de que el paciente no sea beneficiado directamente acepta ser usado en los ensayos de forma voluntaria y conciente, de que su dolor aliviará el de otros. Para el tratamiento ético en estas situaciones existen varios códigos éticos^{3,6,9}.

Al código de Nuremberg y a los que le sucedieron se les han llamado “códigos neohipocráticos”, pues contienen las normas éticas básicas de la medicina contemporánea que están vigentes y representan todo el acervo de la cultura médica de la humanidad desde la alborada griega hasta estos días y son una guía para que los médicos que exploran los secretos de la naturaleza en seres humanos respeten las leyes que deben conducir sus actos para proteger los derechos biológicos, psicológicos, sociales, morales y materiales del ser humano puesto a su cuidado⁵⁻⁸.

Entre los más importantes códigos Neohipocráticos relacionados de forma directa o indirecta con la experimentación en humanos se encuentran las siguientes legislaciones que tratan de dar solución a los principios generales de la bioética:

1. Decálogo o declaración de las diez reglas de Nuremberg (1947).
2. Declaración de Ginebra (1948): “Promesa del Médico”, versión moderna del juramento de Hipócrates.

3. Regulaciones en tiempo de conflicto armado. Adoptada en la décima asamblea médica mundial, celebrada en Cuba en 1956.

4. Declaración de Helsinki (1964)- "Recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos". Adoptada en la 18va. AMM de Helsinki, revisada en la 29na. AMM (Tokio, 1975), enmendada en la 35ta AMM en Venecia (1983) y 41ra conferencia de la AMM (Hong Kong, 1989).

5. Código internacional de ética médica: Adoptada en la 3ra reunión de la AMM (Londres 1949) y enmendado en la 22da AMM (Sidney 1968) y la 35ta AMM (Venecia, 1983).

6. Propuestas de normas internacionales para la investigación biomédica en sujetos humanos. Emitido por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (COICM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982^{3,6,9,10}.

Declaración de Helsinki: Sirve de guía internacional pues en ella se establecen las principales pautas para el manejo ético de los ensayos clínicos. Esta declaración ha tenido dos versiones: Helsinki I (de AMM en Helsinki, 1964) y Helsinki II (de AMM en Tokio, 1975), es decir ha sufrido modificaciones que la han enriquecido, incluso en ella se señala expresamente que está abierta a futuras adaptaciones y además, deja muy claro que a pesar de que su texto es de obligatorio cumplimiento internacionalmente "los médicos no están exentos de las responsabilidades penales, civiles y éticas bajo la ley de sus propios países"^{5,11-13}.

La declaración de Helsinki abarca con amplitud las consideraciones éticas para la realización de los ensayos clínicos. A juicio de los autores, incluye el cumplimiento de los cuatro principios generales de la bioética. Sin embargo cuando se analiza su texto se encuentran aspectos que dan muchas libertades a los médicos lo que pudiera favorecer que estos incurran en errores éticos. Se hace referencia específicamente al aspecto II: Investigación médica asociada a la atención profesional. Por ejemplo, el inciso 1 del mismo señala que el médico debe tener la libertad de utilizar nuevos métodos de diagnóstico o terapéuticos si en su opinión da esperanzas de salvar la vida, restablecer la salud o mitigar el sufrimiento. Esto, así visto, queda muy al juicio de cada médico pudiendo favorecer la violación de principios bioéticos, por ejemplo el de la autonomía de los pacientes.

También otros incisos preocupan, ejemplo el 5, que señala la posibilidad de investigar en pacientes sin su consentimiento si el médico lo considera necesario, debiendo plasmar en el protocolo argumentación al respecto. Si el paciente no da su consentimiento ¿cómo se respeta su autonomía?

El texto de esta declaración es extenso y no puede exponerse en este trabajo pero puede consultarse en la literatura especializada^{6,10}.

Las legislaciones éticas antes señaladas tratan de dar una solución justa a estos cuatro principios generales. Sin embargo existen algunas situaciones que se considera deben ser analizadas:

Uso de menores en ensayos clínicos: En general los menores no están capacitados para dar un consentimiento libre informado, de ahí que su autonomía se ve violentada debiendo decidir por ellos sus padres o tutores legales. Sólo sería ético su inclusión en ensayos con beneficios para el paciente y de ser posible obtener también su consentimiento.

Uso de mujeres embarazadas y madres lactantes: Al igual que con los menores, si las madres aceptan su inclusión en estos estudios, sus hijos pueden ser afectados por lo que no se respeta su autonomía. Sólo es ético su participación en los mismos si tienden a mejorar el estado de salud de la madre, sin perjudicar al feto o lactante, a mejorar la viabilidad del feto o a promover el desarrollo saludable de este o la capacidad de la madre para alimentarlo debidamente.

Personas con enfermedad mental o con retraso: En estas personas los ensayos clínicos presentan un dilema moral: Generalmente no están capacitadas para dar su consentimiento pero por otro lado, son indispensables para validar eficazmente los procedimientos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos en enfermedades psiquiátricas. Debe obtenerse el consentimiento de los tutores o familiares. Sólo consideramos éticos estos estudios si hay beneficio para el paciente.

Los ancianos: En general no se incluyen en los ensayos clínicos debido al deterioro de sus funciones físicas y psíquicas. Sólo sería ético incluirlos en estudios médicos geriátricos con un claro beneficio para el paciente, previa obtención de su consentimiento.

Prisioneros o reclusos: Con ellos existe el riesgo de que su consentimiento se obtenga bajo coacción o por temor a represalias. También en ocasiones en países capitalistas se les reduce años de prisión si aceptan ser incluidos en ensayos clínicos. Sólo son éticos estos estudios en este grupo social cuando su consentimiento sea libre e informado.

Personas en estado terminal: Sólo es ético investigar en ellos si se obtiene beneficios para el paciente previa obtención del consentimiento por parte del enfermo, permitiéndoles su derecho a una muerte digna^{6,10,14}.

Hay dos situaciones que se presentan en países capitalistas bajo una pretendida intención de justicia y pueden constituir violaciones de los principios de la bioética:

1. Utilizar personas de escasos recursos económicos, que obtienen beneficios financieros por incluirse en ensayos clínicos.

2. Investigadores de países desarrollados son autorizados por autoridades gubernamentales y/o sanitarias de países en vías de desarrollo para realizar ensayos clínicos en sus poblaciones. El argumento generalmente está relacionado con el beneficio a comunidades de escasos recursos, cuando en realidad lo que se pretende en muchos casos es disminuir el costo de las investigaciones y esquivar los complejos mecanismos de sus países de origen^{6,10,14,15}.

Uso de placebos en la investigación clínica:

El placebo se define como cualquier terapia médica que no tiene actividad específica para la condición tratada pero se usa por sus efectos psicológicos o para anular el perjuicio del observador y/o el observado en una investigación.

¿Qué problema ético plantea el uso de placebo?

Lo fundamental es que constituye un engaño al paciente, por tanto se está violando un precepto universalmente reconocido: al paciente debe dársele siempre lo mejor disponible para el alivio de sus males y debe hacérsele saber qué se está haciendo con él mientras se desarrolla la atención médica. No obstante hay que diferenciar el placebo del efecto placebo, el cual se refiere a la capacidad del médico de curar por vía simbólica o psicológica al igual que por vía biológica. Sí es ético usar el efecto placebo en la atención médica cotidiana, ya que puede influir en la curación de hasta un 40 % de los pacientes.

Sólo se considera ético el uso de placebos en la investigación clínica cuando no se disponga de un tratamiento validado científicamente. Esto también es válido para el uso del azar en la selección de pacientes para su inclusión en los ensayos clínicos^{5,6,16}.

Por último se quiere señalar que existen regulaciones jurídicas que prevén y sancionan los errores médicos, por lo que deben conjugarse armónicamente los principios éticos, jurídicos, y científicos

en la realización de los ensayos clínicos. Estas legislaciones deben aplicarse según las características propias de cada país^{6,10,17,18}.

¿Quién velará porque todo lo estipulado en las diferentes legislaciones éticas vigentes sobre ensayos clínicos se cumplan rigurosamente?

A juicio de los autores están responsabilizados con su cumplimiento:

1. El médico y los demás investigadores están en el deber y la obligación de conocer todo lo legislado nacional e internacionalmente sobre ensayos clínicos, tanto desde el punto de vista ético, como metodológico, como del jurídico.
2. El comité independiente que evalúa los protocolos de investigación según refiere la declaración de Helsinki.
3. Los comités de ética que deben funcionar desde la base, o sea, desde cada institución de la salud hasta el nivel nacional e internacional.
4. Además, las autoridades sanitarias y gubernamentales tienen que difundir y hacer cumplir estas legislaciones pues protegen a las poblaciones que representan y dirigen.

CONCLUSIONES

Este trabajo ha expuesto algunos aspectos relacionados con la evolución histórica de los ensayos clínicos fundamentalmente en lo referente a sus consideraciones éticas que han llevado a la existencia hoy en día de regulaciones internacionales. Se reafirma que las mismas son tan importantes como sus exigencias metodológicas debiendo aparecer en los protocolos de investigación y garantizar que haya un adecuado equilibrio entre los intereses de la ciencia, los de la sociedad y los del sujeto humano estudiado.

Se hace énfasis en la declaración de Helsinki II por considerarla bastante explicativa y completa aunque en su texto hay aspectos que dan mucha libertad a los médicos para ensayar nuevos procedimientos que pudieran influir negativamente y favorecer la comisión de violaciones éticas amparadas legalmente, por lo que en el futuro deberá estar sujeta a modificaciones. Se realizaron algunas consideraciones sobre la investigación en grupos poblacionales que por sus características particulares están expuestos al riesgo de que se violen principios generales de la bioética así como a los placebos y al efecto placebo. También se dieron criterios acerca de quienes deben velar por que se cumpla lo establecido respecto a los ensayos clínicos en todos los sentidos y fundamentalmente en lo referido a la bioética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueroa G. ¿Por qué Bioética hoy? Rev Med Chile.1995; 123(6): 777-784.
2. Figueroa P. Ética médica en una era posthipocrática. Gac Méd Caracas. 1993; 101(4):369-372.
3. Cruz-Coke RM. Principios éticos en investigaciones científicas en humanos. Rev Med Chile.1994; 122(7): 819-824.
4. Cheymol J. La experimentación en seres humanos. Rev Med Chile.1962; 90: 891-905.
5. Aznar López J. El ensayo clínico terapéutico, instrumento y apoyo de la farmacología clínica. Sevilla: Real Academia de Medicina de Sevilla; 1975.
6. Velez Correa LA. Ética Médica: Interrogantes acerca de la medicina, la vida y la muerte. 1ra ed. Colombia: Corporación para investigaciones Biológicas; 1987.
7. Gracia Guillén D. El qué y el porqué de la Bioética. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1991.
8. Serrano La Vertú, D. Linares, A.M- Principios éticos de la investigación biomédica en seres humanos: Aplicación y limitaciones en América Latina y el Caribe. Bol of Sanit Panam. 1990; 108(5-6): 489-499, 619-641.
9. Plaza Izquierdo F. La investigación quirúrgica en animales. Gac Med Caracas.1992 Oct-dic; 315-320.
10. Informe Belmont: Principios éticos y normas para el desarrollo de las investigaciones que involucran a seres humanos. Rev Med Mered.1992; 4(3): 140-147.
11. Grand Jean E. New considerations for future clinical trials. Geneva: Applied Clin Trials; 1995.
12. Bisteni A. Reglamentación y limitaciones científicas y éticas de la investigación en seres humanos. Arch Inst Cardiol Mex. 1992; 62(5): 449-452.
13. Glover DR. Approaches to clinical resarch in changin world. Cambridge: Applied Clin Trials; 1994.
14. Sociedad Española de Farmacología Clínica. El efecto placebo en la investigación clínica. Inv Clin y Bioética. 1994 Oct-dic.
15. Feris MJ. Aspectos éticos de la investigación biomédica. Arch Dom Pediat. 1990 Sep-dic; 26(3).
16. Romeo Casanova CM. La relación entre la bioética y el derecho. Cuad Progr Regional de Bioética. 1995; 1:65-77.
17. Orta D, Pascual M. La investigación clínica en seres humanos en Cuba en Bioetica desde una perspectiva cubana. La Habana: Editorial Félix Varela; 1997.p.79-88.
18. Jill Williams. Focus on ethical review processes. Applied Clinical Trials: 1997.p. 78-80.