
Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos

Inés Galende Domínguez

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Recordando un poco la historia, fue como consecuencia de los horrores de la experimentación nazi durante la Segunda Guerra Mundial, y del proceso judicial que se siguió contra los responsables de este hecho, que surgió el primer código referente a la investigación en seres humanos: el Código de Núremberg de 1947. En él se recogen una serie de reglas o normas generales para guiar a los investigadores en la realización de investigación con seres humanos de forma ética. La investigación debe ser diseñada y estar basada en resultados obtenidos de la experimentación animal, y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad o problema en estudio. El resultado esperado deberá justificar la realización de la investigación¹.

Posteriormente, la XVIII Asamblea Médica Mundial reunida en Helsinki en 1964 adoptó una serie de recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos: la Declaración de Helsinki. Este documento ha sido revisado en 1975 (Tokio), 1983 (Venecia) y 1989 (Hong Kong).

La investigación biomédica con seres humanos debe realizarse de acuerdo con los principios científicos universalmente aceptados, y debe basarse en la realización de los experimentos en animales y de laboratorio, así como en el conocimiento de la literatura científica al respecto².

Sin embargo estos códigos son difíciles de interpretar y de aplicar en situaciones complejas. Por ello, el Congreso Norteamericano designó una comisión (National Commission) para que elaborara un documento sobre la protección de los seres humanos objeto de la experimentación biomédica y conductual: el Informe Belmont de 1978. En él se enuncian los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan "formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas",

de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos.

Estos tres principios éticos básicos son el respeto a las personas, beneficencia y justicia³.

El respeto a las personas conlleva, a su vez, que se trate a las personas como entes autónomos y que aquellas personas con su autonomía disminuida sean objeto de protección. Se considera como persona autónoma la que es capaz de tomar sus propias decisiones.

El principio de *beneficencia* implica que debemos tratar a las personas no sólo respetando sus decisiones, sino protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica en primer lugar, no hacer daño y, en segundo, maximizar el posible beneficio y minimizar los posibles riesgos. Esto ha dado lugar a que algunos autores⁴ hayan diferenciado un cuarto principio ético básico, el de *no maleficencia*, identificándolo con el principio hipocrático *non nocere*, lo que simplifica y aclara las cosas ya que así como la no maleficencia es exigible (deber *prima facie*), la beneficencia sólo puede ejercerse con el consentimiento de la persona. La *justicia*, tal como se entiende en el Informe Belmont, se refiere sólo a la justicia distributiva en relación con el reparto equitativo de los beneficios y de las cargas para todos los miembros de una clase similar de personas. En el caso de la investigación, además, debe asegurarse que los avances derivados de la misma no van a ser aplicados a las clases más favorecidas sino también a todos los grupos susceptibles de obtener un beneficio de ella.

El Prof. Gracia⁵ clasifica estos cuatro principios éticos básicos en dos niveles, lo que facilita enormemente la toma de decisiones en cada caso particular. En un primer nivel se situarían los principios de no maleficencia y justicia, íntimamente ligados entre sí, y en un segundo nivel, los de autonomía y beneficencia. En aquellos casos en los que se produjera un conflicto entre ambos niveles, los del primero tendrían prioridad frente al segundo.

Publicado en *Med Clin (Barc)* 1993; 101 (1): 20-23.

Una vez enunciados estos cuatro principios éticos vamos a ir viendo en qué medida están relacionados con la investigación biomédica con seres humanos y su aplicación práctica.

Problemas éticos de la utilización de seres humanos en la investigación biomédica

Partiendo de la premisa “todo lo que no es correcto desde el punto de vista científico es éticamente inaceptable”, aunque bien es cierto que “no todo lo correcto desde el punto de vista científico es aceptable desde el punto de vista ético”, vamos a analizar los puntos principales en los que la investigación clínica con seres humanos debe respetar cada uno de los principios éticos básicos antes enunciados.

Respeto por las personas: autonomía

Como ya hemos comentado, el respeto a las personas implica considerar a los sujetos como seres autónomos (capaces de decidir por ellos mismos) y, por tanto, es preciso que antes de ser incluidos en un proyecto de investigación se obtenga su consentimiento.

El *consentimiento informado* es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía y debe reunir, al menos, tres elementos: voluntariedad, información y comprensión^{3,5}.

Voluntariedad. Los sujetos deben poder decidir libremente si quieren o no participar en un proyecto de investigación. Ello implica que no existe ningún tipo de presión externa ni influencia indebida en ninguno de sus grados, persuasión, manipulación, ni coerción⁶.

La *persuasión* se ejerce cuando mediante procedimientos racionales se induce a “aceptar libremente” actitudes, valores, intenciones o acciones defendidas por el persuasor. Es muy difícil de evitar en la práctica en la relación médico-enfermo.

La *manipulación* constituye un grado más de presión externa que la persuasión. Consiste en la influencia de forma intencionada y efectiva de una persona sobre otra, alterando las opciones reales o su percepción de elección.

La *coerción* tiene lugar cuando de forma intencionada, se exageran ciertos riesgos o daños indeseados y evitables con el fin de obtener el consentimiento del sujeto.

El carácter voluntario del consentimiento puede ser vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación. En estos ca-

sos, debe ser otra persona desprovista de tales vínculos quien lo solicite.

Información. Para poder decidir sobre la participación o no en una determinada investigación, cada sujeto debe recibir la información mínima necesaria, adaptada a su nivel de entendimiento, sobre el objetivo, procedimiento del estudio, beneficios esperados y riesgos potenciales, incomodidades derivadas de su participación, posibles alternativas, etc., así como el carácter voluntario de su participación y la posibilidad de retirar su consentimiento, sin perjuicio alguno. Esta información deberá ser dada al sujeto de forma clara y sin prisas, ofreciéndole la oportunidad para consultar posibles dudas o solicitar más información, y dejándole suficiente tiempo para tomar su decisión. ¿Pero, cuánta y cuál es la información mínima? Aunque hay diferencias de criterio son dos las principales posturas al respecto; por un lado los que defienden el llamado “criterio de la práctica profesional” o “del médico razonable”, en cuyo caso es el profesional quien decide el grado de información y, por otro, los defensores del “criterio de la persona razonable”, caso en el que una hipotética persona deseara conocer los riesgos materiales (graves y/o frecuentes)³.

Comprensión. Para que el consentimiento informado sea válido es preciso, además, que se haya comprendido la información proporcionada. La capacidad de un individuo para comprender (competencia) es función de su inteligencia, habilidad de razonamiento, madurez y lenguaje. Se admite que un sujeto es competente cuando puede tomar sus decisiones según sus conocimientos, escala de valores y metas personales, una vez analizadas las posibles consecuencias de su decisión⁷. Por lo tanto, la competencia de una persona debe estar en relación con algo determinado, y además puede fluctuar en el tiempo.

En el caso de que los sujetos de investigación sean no autónomos o no competentes, se deberá solicitar el *consentimiento por sustitución* a sus representantes, ya ser posible el asentimiento del sujeto. Siempre debe respetarse la decisión del sujeto a no ser que la investigación sea la única forma posible de proporcionarle una terapia a la que de otro modo no tendría acceso.

La *confidencialidad* es una forma de respetar la autonomía de los sujetos, al no revelar datos correspondientes a su persona, a menos que ellos hayan dado su consentimiento. Es definida como la libertad de un individuo para elegir el tiempo y circunstancias bajo las que, y sobre todo, el grado en que sus actitudes, creencias,

conducta y opiniones son comunicadas u ocultadas a otros⁶.

Beneficencia

La beneficencia requiere que procuremos favorecer a los sujetos de la investigación, no exponiéndolos a posibles daños y que la relación beneficio/riesgo, derivada de su participación en el ensayo, sea favorable. Es decir, se deben “maximizar los beneficios previsibles, y minimizar los posibles riesgos e incomodidades”^{3,5}. Para ello es preciso que: *a)* se realicen suficientes estudios preclínicos que aseguren un perfil adecuado en cuanto a eficacia y seguridad; *b)* los beneficios esperados sean, al menos, comparables con los de las alternativas disponibles; *c)* se hayan minimizado los posibles riesgos e incomodidades derivados del estudio, excluyendo de la investigación a personas en las que presumiblemente se incrementaría el riesgo, y *d)* se ha previsto un “tratamiento de rescate” en los casos en que proceda. Se ha clasificado el riesgo en distintos grados, lo que facilita el análisis ético de los proyectos de investigación⁸.

Riesgo menor que el mínimo. Es aquel habitualmente encontrado en la vida diaria o durante la realización de un examen físico rutinario o de un test psicológico.

Riesgo mínimo. Incluye dos tipos de situaciones, la primera es la posibilidad de padecer un trastorno físico o psíquico trivial y la segunda, la posibilidad remota de daño grave o muerte comparable a la que se asume al viajar en avión en un vuelo regular.

Riesgo mayor que el mínimo. Es todo aquel no incluido en las categorías anteriores.

Se acepta de forma casi generalizada que la investigación biomédica en seres humanos con beneficio terapéutico para los sujetos participantes deben suponer un riesgo menor que el mínimo, pero son justificables aquellas otras en las que el beneficio esperado es superior a los riesgos que conlleva. Sin embargo, los proyectos de investigación sin beneficio terapéutico para los sujetos, sólo son aceptables si el riesgo es pequeño comparado con el de la propia enfermedad, se espera obtener un conocimiento de gran importancia y no existen otros medios de obtenerlo y, además, el sujeto comprende los motivos y características del estudio y da su consentimiento informado⁹.

No maleficencia

Este principio ético, que junto con el de justicia se sitúa en un nivel superior (nivel 1), obliga a no hacer nada malo a alguien aunque nos lo pida⁴. Por ello, al someter a posibles riesgos, aunque éstos sean mínimos, a los sujetos de una investigación cuando ésta no va a tener validez científica y por tanto va a ser inútil, puede considerarse maleficente. *La validez científica* de un estudio (validez interna) viene determinada por 3 factores fundamentalmente¹⁰:

Hipótesis plausible. Deben existir suficientes datos preclínicos, fisiopatológicos y/o clínicos, que justifiquen la realización de la investigación en seres humanos, en función de la relación beneficio/riesgo esperada.

Corrección metodológica. La investigación realizada en humanos con o sin fines terapéuticos, pero de la que se esperan obtener datos importantes y de relevancia clínica debe estar diseñada según el objetivo propuesto, los conocimientos previos, el tipo de investigación, etc. En el caso de la investigación con medicamentos en seres humanos, los estudios que intentan demostrar eficacia (ensayos clínicos) deben cumplir una serie de criterios más o menos estrictos en función de la patología en estudio, alternativas terapéuticas, etc. Sin embargo, los estudios de carácter epidemiológico o de seguridad, que no intentan establecer relaciones causales, sino generar hipótesis, o definir distintos grados de riesgo, suelen ser menos complejos en cuanto a metodología.

Un aspecto, desde el punto de vista ético, que es metodológicamente importante en algunos ensayos clínicos es la utilización de un placebo en el grupo control. Se considera placebo a una sustancia sin actividad farmacológica, que pretenden eliminar los sesgos de valoración cuando se estudian variables subjetivas. La utilización de placebo sólo estaría justificada si se cumplen las siguientes premisas¹¹: *a)* no existe tratamiento eficaz para la patología en estudio, o éste presenta un número muy elevado de efectos secundarios importantes, y *b)* la patología en estudio es leve o moderada, y presenta respuesta favorable al placebo.

En ambos casos, siempre deben estar previstas las medidas a tomar en caso que la situación clínica no mejore o empeore.

Tamaño de la muestra. Realizar una investigación en un número insuficiente de sujetos para poder extraer conclusiones válidas, es tan

poco ético (tan maleficente) como someter a riesgos innecesarios a un número muy elevado. En el primer caso los riesgos e incomodidades sufridas no habrán servido para nada, y en el segundo caso habría un número de sujetos a los que se estaría privando de la mejor alternativa disponible.

La técnica del metaanálisis intenta, mediante procedimientos estadísticos, obtener conclusiones al tratar conjuntamente los resultados de estudios que por sí solos no pueden proporcionar. Sin embargo, además de ser bastante compleja, es difícil de aplicar ya que requiere criterios homogéneos en los estudios, y ello no es posible en muchas ocasiones.

Los *estudios sin beneficio terapéutico* para los sujetos participantes, en principio, siempre suponen una relación beneficio/riesgo desfavorable, por lo que podrían considerarse como maleficentes. Sin embargo, dado que las únicas investigaciones permitidas son las que no superan el riesgo mínimo, estos estudios pueden aceptarse desde el punto de vista ético, lo que implica que estudios, por ejemplo, con fármacos de elevada toxicidad como los antineoplásicos, no se realicen nunca en voluntarios sanos.

Justicia

El principio de justicia obliga a tratar a todos los seres humanos con igual consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos⁵. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

La *selección de los sujetos participantes* mediante unos criterios de inclusión y de exclusión no discriminativos, tanto individual como socialmente. Es decir, no incluyendo personas en función del resultado que queramos obtener (leves o más graves), ni a los que ya llevan más cargas por su posición social³.

No se deben incluir *poblaciones vulnerables* (no autónomas y/o no competentes), a no ser que la investigación sólo pueda realizarse en ellas, por estar directamente relacionadas con las condiciones específicas de ese tipo de personas. En este grupo se incluyen las minorías raciales, los económicamente más débiles, y los reclusos en instituciones cerradas. Son poblaciones especialmente vulnerables los niños por lo que también se han redactado normas específicas para realizar investigación en ellos.

En todos los casos será exigible la indemnización por daños derivados de la investigación,

independientemente de que se haya dado el consentimiento para participar en la misma. El principio de justicia también incluye la realización de investigación en países en vías de desarrollo de fármacos que por su elevado coste sólo van a poder ser utilizados en los países desarrollados. Sería un problema de justicia social ya que no habría un reparto equitativo de las cargas y los beneficios, al correr unos con todos los riesgos de la investigación, y si el resultado es favorable, sólo se beneficiarían los otros¹². No sería aplicable si la patología o condición en estudio fuera específica del área donde se desarrolla la investigación.

Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos

Para que un medicamento pueda ser prescrito es necesario que haya sido autorizada su comercialización por la agencia reguladora correspondiente. Los criterios técnicos en los que se basan para ello, incluyen estudios de eficacia (principalmente ensayos clínicos controlados) y de seguridad, además de considerar las alternativas disponibles para el tratamiento del proceso en que se va a autorizar.

Una vez que el medicamento ya está en el mercado, existen una serie de factores que se deben considerar en relación con su prescripción.

Generalización de los resultados

Los ensayos clínicos (EC) que se realizan para demostrar la eficacia de un fármaco en una patología determinada, pueden ser clasificados en dos grandes grupos:

EC explicativos. Se caracterizan por incluir a un número reducido de pacientes, con unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos (grado de patología determinado, sin otros procesos patológicos ni tratamientos asociados, etc.) y se realizan en unas condiciones de supervisión y control que no se dan posteriormente en la práctica clínica. Son los que deben hacerse en las primeras fases de investigación.

EC pragmáticos. Incluyen a un gran número de pacientes, con criterios más amplios, generalmente son estudios multicéntricos o colaborativos y pretenden asemejarse a las condiciones de uso habituales en la práctica clínica. Estos ensayos, que pueden realizarse tanto pre como poscomercialización, son todavía muy poco frecuentes.

Por tanto, gran parte de los medicamentos antes de su comercialización no han sido probados en condiciones reales de uso, y ello puede explicar que en algunas ocasiones se hayan tenido que retirar del mercado años después, bien por falta de eficacia, o lo que es más frecuente, por producir reacciones adversas graves.

Sesgo de publicación

A la dificultad de extrapolar los resultados obtenidos en la investigación clínica a la práctica se añade otro problema no menos importante como es el sesgo de publicación. Éste puede ser debido a:

Resultados negativos. Es bien sabido que se tiende a publicar sólo aquellos estudios en los que los resultados obtenidos son favorables según la opinión del investigador, privando así a la comunidad científica de elementos de juicio para decidir sobre la eficacia/seguridad de un fármaco determinando su posición con relación a las alternativas disponibles^{13,14}.

Manipulación de resultados. Puede considerarse como uno de los pecados más graves que puede cometer un investigador y, sin embargo, es una práctica relativamente frecuente. En ocasiones eliminando datos que se escapan de un límite prefijado (p. ej., 2-3 desviaciones estándares), o para favorecer a un determinado fármaco. En otras ocasiones, un mismo investigador publica un mismo estudio en 2 revistas distintas, pero con pequeñas modificaciones⁵.

Resultados confidenciales. Por su parte, la industria farmacéutica a veces no publica resultados tanto positivos como negativos de estudios realizados con un fármaco de su investigación, hasta pasado cierto tiempo, o hasta que el fármaco está comercializado o incluso, nunca. Se apela casi siempre a la confidencialidad de los datos, resultados preliminares, etc.

Política editorial. Las revistas científicas también tienen tendencia a publicar sólo aquellos resultados positivos, que favorecen a un fármaco determinado, o guiadas por una "cierta moda", los resultados de los estudios referidos a una condición o patología dada. A ello debemos añadir la publicación de estudios a los que se exige mayor o menor rigor metodológico y/o ético, y la popularidad o reconocimiento de los autores de la publicación.

Prescripción en la práctica clínica

También en la práctica clínica habitual existen una serie de conductas que podríamos calificar como "poco éticas", en las que están implicados tanto los profesionales médicos como la industria farmacéutica, principalmente. Éstas incluyen los siguientes aspectos.

Indicaciones no reconocidas. La prescripción de medicamentos ya comercializados para situaciones o en condiciones de uso distintas de las autorizadas (eficacia/seguridad probadas), muchas veces como respuesta a la publicación de casos clínicos en los que no se han considerado todos los posibles factores implicados en la respuesta obtenida, supone someter a los pacientes a un posible riesgo sin haber demostrado eficacia, y, por tanto, no haber establecido la relación beneficio/riesgo en dicha circunstancia.

Uso compasivo de medicamentos. Se entienden como uso compasivo la utilización en pacientes aislados, y al margen de un ensayo clínico, de fármacos experimentales o nuevas indicaciones, en situaciones en las que éste constituye la única alternativa terapéutica. Requiere el consentimiento del paciente y la prescripción médica, no obstante, la compasión no puede autorizar a perpetuar la ignorancia, hacer cosas inútiles ni a dañar al paciente.

Inducción a la prescripción. En nuestro medio, la mayor parte de la información científica que recibe el médico prescriptor, y sobre todo el de atención primaria, procede de los delegados de la industria farmacéutica, lo que es utilizado en la mayoría de los casos para inducir a la prescripción del medicamento que les interesa más en cada momento. Esta conducta no sería reprochable si la información proporcionada fuera "aséptica". Sin embargo, lo usual es exagerar deliberadamente las características positivas, omitiendo o enmascarando las negativas.

La inducción a la prescripción también suele hacerse mediante propuestas de "ensayos clínicos promocionales", con los que no se pretende obtener ningún dato nuevo del producto, sino repetirlos incluso sin método alguno, con el único fin de conseguir que el médico prescriptor utilice dicho medicamento.

Es obligación de todos los relacionados de un modo u otro con el mundo del medicamento (médicos e investigadores, industria farmacéutica, autoridades sanitarias y pacientes), exigir rigor tanto metodológico como ético, que como he-

mos visto van estrechamente unidos, porque TODOS somos parte interesada en obtener medicamentos seguros y eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nüremberg Code 1947. En: *Trials of War Crimals Before the Nüremberg Military Tribunals Under-Control Council Law, vol II, N° 10*. Washington DC: U.S. Government Printing Office, 1949; 181-182.
2. Declaración de Helsinki 1964, Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989. En: *Ensayos Clínicos en España (1982-1988)*. Monografía Técnica 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990; 75-78.
3. Informe Belmont 1978: Principios éticos y recomendaciones para la protección de las personas objeto de experimentación. Comisión Nacional para la protección de las personas objeto de experimentación biomédica y conductual. En: *Ensayos Clínicos en España (1982-1988)*. Monografía Técnica 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990; 121-131.
4. Gracia D. *Primum non nocere*. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina, 1990.
5. Gracia D. *Fundamentos de Bioética*. Madrid: Eudema, 1989.
6. Levine RJ. *Ethics and regulation of clinical research*. (2.ª ed.). New Haven: Yale University Press, 1988.
7. Dyer AR. *Inform Consent Autonomy, and Paternalism: Respecting the patient in Research and Practice*. En: Dyer AR, editor. *Ethics and Psychiatry*. Washington: American Psychiatry Press, 1988; 83-97.
8. Royal College of Physicians. *Guidelines on the practice of Ethics Committees in medical research involving human subjects (2.ª ed.)*. Londres: RCP; 1990.
9. Protección de los sujetos que participan en la investigación. Código de Reglamentación Federal 45 CFR 46. En: *Ensayos Clínicos en España (1982-1988)*. Monografía Técnica 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990; 159-188.
10. Galende I, Tristán C. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). En: García Alonso F, Bakke OM, editores. *Metodología del ensayo clínico*. Monografías Dr. Antonio Esteve, n.º 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991; 11: 21-30.
11. The ACG Committee on FDA-Related Matters. *Placebos in clinical trials of peptic ulcer*. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 469-474.
12. Porter JDH. *The ethics of drug trials in developing countries*. En: Bankowski Z, Bryant JH, Last JM, editores. *Ethics and Epidemiology: International Guidelines*. Proceedings of the XXVth CIOMS Conference. Ginebra: Cloms, 1990; 98-103.
13. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. *Publication bias and clinical trials*. *Controlled Clin Trials* 1987; 8: 343-353.
14. Angell M. *Negative studies*. *N Engl J Med* 1989; 321: 464-466.