
Investigación en humanos

J. Moreno^a y B. González Gabaldón^b

^aComisión de Investigación y Ensayos Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

^bDepartamento de Psicología Social. Facultad de Psicología. Sevilla.

La experimentación biomédica con seres humanos se abre paso en nuestro contexto profesional, como un tema especialmente delicado y que provoca una mayor y creciente preocupación entre los profesionales sanitarios, ocupando en estos momentos un lugar primordial¹ entre las diversas cuestiones que se plantean las Ciencias de la Salud y la Tecnología en general.

Vivimos hoy en un mundo de controversias² donde todos los valores sociales se enjuician, cuestiones y conceptos, que anteriormente se consideraban irrefutables y se sustentaban en normas morales o religiosas, son actualmente motivo de discusión y revisión.

Las Ciencias de la Salud, que en general tienden cada vez más a desarrollarse desde una perspectiva comunitaria, defienden un esquema de valores implícitos (calidad de vida, justicia social distributiva de recursos) muy acordes con los de la sociedad postindustrial, orientados a metas y objetivos sociales relacionados con las necesidades y prioridades del contexto social; y de la misma manera reconocen la importancia de tener presente las opciones³ que los recursos reales puedan hacer factibles.

El respeto hacia el contexto social y hacia los valores que éste detenta y la repercusión que las investigaciones aplicadas puedan tener, es una preocupación común entre los investigadores de la Salud y de los problemas sociales. Así, Murray⁴ llama la atención sobre la necesidad de estudiar en su contexto real las posibles implicaciones que puedan tener las investigaciones en general, y sobre todo las investigaciones con humanos: temas como el requerimiento del consentimiento explícito por parte de los individuos, el respeto al derecho a la privacidad (intimidad), a la confidencialidad y a la justicia, han de ser cuestiones ineludibles y prioritarias de todo quehacer científico⁵⁻⁹.

Si argüimos la necesidad de aceptar, o tener presente, un punto de vista ético, o de justicia social¹¹⁻¹³, que guíe las investigaciones aplicadas, hemos de tener en cuenta, tanto el sistema ético deontológico (propio de cada profesión), como el sistema ético⁶ de las consecuencias de nuestras actuaciones-investigaciones (tabla I). Se trata de tener presente que han de existir unos principios éticos, en las investigaciones con humanos y unos principios éticos^{2,5,10} en las aplicaciones e intervenciones⁴.

En esta línea, declaraciones como la de Helsinki y sus continuas revisiones⁵, tienden a plasmar y fijar una serie de principios éticos, a los que deben someterse los investigadores que experimentan con humanos, pero a pesar de ello, continúan presentándose reiterados problemas relativos a la aplicación práctica de esos principios. Una de las mayores dificultades es la imposibilidad de marcar una clara separación entre las investigaciones llamadas básicas o científicas, y las aplicadas o clínicas¹⁴.

Este hecho es un motivo de continua preocupación para los profesionales de la Salud, para la comunidad científica y para la sociedad en general¹; para todos ellos se hace evidente la necesidad de llevar a cabo investigaciones con seres humanos², ya que a pesar del buen quehacer científico y de la adecuada metodología en la experimentación con animales, los resultados obtenidos no pueden, en todas las ocasiones, llegar a reproducir, en términos fiables, las respuestas de los seres humanos.

De esta forma en muchas ocasiones se hace insoslayable realizar las investigaciones *in vivo* con seres humanos y es aquí, en estos nuevos estudios biomédicos, donde los profesionales se replantean y reconsideran antiguas concepciones de la vida, de la muerte y del significado del ser.

Los descubrimientos pronostican, según Kieffer⁶, cambios drásticos en nuestro pensamiento

TABLA I
TEMAS MORALES Y ÉTICOS
DE LA NUEVA BIOLOGÍA

Experimentación con humanos
Consentimiento libre informado
Líneas maestras para la investigación con humanos: investigación sobre fetos, niños, presos y deficientes mentales
Control social y profesional de la experimentación
Investigación científica
Conciencia científica
Límites a la investigación
Regulación de la libertad de investigación
Organismos y entidades reguladores
La ciencia y el bien público

G.M. Kieffer, *Futures Planning: Biology, Society and Ethical Education*. *The Science Teacher* 1975; 42(8): 12.

ético y graves implicaciones para la política y las tareas legislativas. Cuestiones tales como ¿tienen los científicos que investigan responsabilidades especiales? obligan a la comunidad a reflexionar sobre las crisis de confianza en la ciencia y sugiere una comprensión más realista de las aplicaciones clínicas y sociales que han surgido y que probablemente surjan.

Muchos de estos temas se extienden más allá de los planteamientos individuales para alcanzar a la comunidad, y de esta forma de preguntas sobre la política social demandan una respuesta comunitaria. Los destinos de la ciencia¹⁵, la política y la sociedad están entrecruzados inexorablemente y debe establecerse, como hipótesis de trabajo, la cooperación entre los implicados en la aplicación humana de la ciencia y los que hacen la política gubernamental. Esto requiere no sólo un conocimiento adecuado de la ciencia y la tecnología, sino también la comprensión y aceptación de aspectos fundamentales de la existencia humana, "una filosofía que de sentimiento a la vida..."¹⁶, como exponía a modo de lamento Derek Bok, Rector de la Universidad de Harvard en el artículo que publicó en junio del 88 en el *Harvard Magazine*. Se necesita, pues, una comunidad informada, que juntamente con los científicos, reflexione sobre las implicaciones morales y las causas sociales de las investigaciones de los seres humanos; la aceptación común de los valores que subyacen tras estas investigaciones tiende a aumentar la probabilidad de éxito en las aplicaciones¹⁷.

Protección de los derechos humanos

Uno de los argumentos presentados en defensa de los encuestados en crímenes de guerra en los juicios de Nüremberg⁵ se basaba en decir que "la adquisición de conocimiento y el avance de los fines sociales deben estar por encima del individuo", era un claro atentado al concepto de los derechos humanos básicos; la necesidad de proteger los derechos humanos y de clarificar y codificar de formas de comportamiento ético permiten crear el código de Nüremberg, documento en el cual se especifica la relación entre el experimentador y el individuo experimental y cuya validez actual está basada en las propuestas⁶ resumidas como sigue: *a)* consentimiento voluntario del individuo humano; *b)* resultados fructíferos de la investigación, para la sociedad; *c)* experimentación animal previa; *d)* evitación de la lesión innecesaria, tanto física como moral; *e)* protección del individuo experimental; *f)* investigadores científicamente cualificados, y *g)* libertad de interrupción de la investigación por el individuo humano. (The Nüremberg Code); citado por Kieffer⁶, pág 263.

Así, el valor ético primero de la voluntad humana, "lo primero de todo no hacer daño", estaba salvaguardado. No obstante, la intensificación de las investigaciones en las últimas décadas ha supuesto una enorme disponibilidad de recursos materiales¹⁸ y de fondos económicos destinados a las investigaciones biomédicas con seres humanos (tabla II), aumentando la ingesta de medicamentos prescritos y no prescritos, ello debido fundamentalmente a varias razones: *a)* aparición de preparados terapéuticos útiles; *b)* aumento de longevidad, provocando un cambio en la frecuencia de diversas enfermedades, con mayor incidencia de procesos crónicos y degenerativos; *c)* aumento de la proporción de consultas al médico general resueltos con receta, y *d)* aumento del consumo de tranquilizantes.

La cantidad de nuevos fármacos²⁰ aparecidos en los últimos años a mejorado notablemente las posibilidades terapéuticas, pero también ha creado problemas en la misma proporción. En consecuencia, la revolución terapéutica ha impuesto a los médicos, la responsabilidad ineludible de utilizar correctamente los fármacos y ello evidencia un mayor número de experimentos sobre humanos y por número de científicos cada vez mayor, presionados por la necesidad y deseo de publicar, ya que esto da la medida de su actividad investigadora y determina su futuro profesional, lo que aumenta la probabilidad de cometer errores éticos¹³.

Las nuevas y sofisticadas tecnologías terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad¹⁹ conllevan inherentemente un potencial de efectos secundarios; aumentados éstos por la dificultad de dilucidar entre lo experimental y lo terapéutico. Deben encontrarse respuestas⁹, por aquellos que toman en serio el problema de la experimentación humana, a tres principales preguntas: *a) ¿qué límites, si los hay, deben imponerse a la investigación y cuáles son sus implicaciones?; b) ¿quién tendría autoridad para formular estos límites?, y c) ¿por qué medios deben imponerse?*

Además, en estos planteamientos, y dificultando aún más su clarificación, entra en juego un conjunto de preferencias, intereses y motivaciones, implícitos o explícitos en las partes implicadas, creando a menudo graves conflictos: el investigador, el ser humano sujeto de la experimentación y el estado que apoya o restringe la investigación²¹.

La metodología actual de las investigaciones con humanos

Numerosos comités y grupos de trabajo han expresado en los últimos años su opinión, afirmándose en el convencimiento de que la política científica ha de orientar su proyección a problemas de salud, prioritarios del propio contexto, y que es necesario llevar a cabo una relevante y racional selección de los estudios que han de ser potenciados y los proyectos que se han de aprobar.

Los objetivos científicos concretos de la Política Científica²² para Investigación y Desarrollo Farmacéutico en nuestro país, se pueden resumir en tres ideas básicas: en primer lugar, fomentar la investigación farmacéutica en cantidad y calidad; en segundo lugar, corregir las deficiencias de infraestructuras y equipamiento, y por último, potenciar y dirigir la formación personal y equipos de investigación hacia áreas de especial interés sanitario y socioeconómico... Estos conceptos, válidos para la política científica en general, aparecen con mayor claridad en el campo de la investigación biomédica y de la salud comunitaria. Quienes se desenvuelven en el campo de la investigación biomédica deben ser plenamente conscientes de su responsabilidad social, y del control público en la justificación de estas investigaciones, ya que los fondos¹² que se adjudican pueden tener otros usos, que contribuyan igualmente al bienestar de la población; los recursos asignados podrían ser utilizados en otras áreas, también críticas, de la atención de la salud. Este hecho crea, en los investigadores, la necesidad de estar seguros de que sus estu-

TABLA II
ASPECTOS PUNTALES DE LA
INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

En EE.UU. en el año 1986 se invirtieron 600.000 millones de pesetas en investigación farmacéutica y en Alemania 250.000 millones de pesetas (Pharmaceutical Manufacturers Association 1986)
Durante el año 1988 el coste del consumo de medicamentos en España ascendió a 517.000 millones de pesetas (Ministerio de Sanidad)
Con el Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico se espera que el presupuesto nacional español para investigaciones biomédicas, alcance en los próximos años los 250.000 millones de pesetas ¹⁹
Entre 1982 y 1986 se obtuvieron 43 fármacos cardiovasculares, 29 psicotropos y 26 antiinflamatorios ¹⁹
El coste de lanzamiento de un nuevo medicamento puede llegar a costar 20.000 millones de pesetas ¹⁹

dios contribuirán a mejorar la salud y justificar de esta forma la validez de sus esfuerzos.

Las investigaciones con humanos es un campo especializado y multiprofesional, y resulta complejo establecer una política científica racional; son los propios investigadores quienes deben promover esta responsabilidad. Ello requiere la definición de dos puntos fundamentales y su desarrollo posterior: *a) ¿cuáles son los problemas prioritarios?, y b) ¿cuál debe ser la secuencia de estudios que haga posible las decisiones racionales en cada uno de los problemas?*

Lo que adquiere importancia decisiva son los factores culturales que privan en este campo, y que determinan que los responsables de desarrollar investigaciones con humanos⁵ tomen como modelo a la investigación de laboratorio. La duración de las investigaciones, su reproducibilidad, el tipo de información a manejar, la utilización de grupos de control, la calibración de las técnicas de observación utilizadas, la elaboración de estándares para la interpretación de datos así como la evaluación, señalan aspectos de profundas diferencias entre la investigación de laboratorio y las investigaciones clínicas, indicando la necesidad de un enfoque básico de éstas sus aspectos específicos, creando mejores métodos de

observación, identificación y clasificación de pacientes.

La poderosa tecnología terapéutica lograda¹⁹, no se ha visto seguida por un simultáneo desarrollo científico de los métodos que dirijan la adopción de decisiones, acerca de cuánto, cómo y en qué pacientes aplicar esta tecnología y la consecuencia de este subdesarrollo científico son las controversias masivas que existen hoy en muchos campos de la medicina y la cirugía.

La compleja sociedad de nuestros días exige cada vez más el estudio de problemas multifactoriales que deben ser analizados en su ámbito natural y cuya descomposición en subproblemas, que nos estudiados aisladamente, no siempre asegura el conocimiento global del fenómeno.

La determinación de los límites que deben imponerse a la investigación con humanos, ha de encontrar respuesta tanto en el investigador³, como en el sujeto de experimentación. Dentro de la búsqueda de preferencias y motivaciones, el consentimiento del individuo, adquiere mayor relevancia. Pero, ¿qué problemas contiene el consentimiento?

La dificultad existente a la hora de proteger los derechos⁷ de los pacientes para determinar la información han de recibir, nos obliga a plantear algunas regulaciones como las siguientes: *a)* explicación sincera; *b)* descripción de riesgos e incomodidades; *c)* descripción de beneficios; *d)* exposición de procedimientos; *e)* contestación a cualquier pregunta, y *f)* libertad de interrumpir la participación.

El estudio de los efectos toxicológicos de los fármacos²³, obliga a la utilización de personas voluntarias sanas, previos estudios *in vitro* y en animales. Esta situación responsabiliza a los investigadores en requerimientos concretos, sobre extensos estudios en animales, con antelación a la investigación y acreditación científica de la competencia de los investigadores acerca de la experimentación propuesta. Una vez contempladas estas premisas, existe una obligada planificación^{5,6,14} cuyo razonamiento se asienta en las distintas etapas y fases de que consta la investigación en seres humanos:

Fase I. Prueba de seguridad en voluntarios sanos. Se consideran incluidos en esta fase, los estudios de farmacología clínica que corresponden a la primera administración de la sustancia, a ensayar en el individuo, con el fin de obtener los primeros datos de farmacocinética, metabolismo y farmacodinamia y, eventualmente, la tolerancia del preparado y la relación entre dosificación y efectos colaterales. Este estudio se realizará en

un número reducido de voluntarios sanos, con la administración de una sola dosis o de un número reducido de ellas.

Fase II. Prueba terapéutica en pacientes. Se consideran en esta fase, los ensayos controlados de farmacología clínica que comprenden la primera administración de la sustancia a un número limitado de enfermos afectados del proceso o procesos patológicos, para los que se presuponga indicada la sustancia en estudio, con el fin de valorar inicialmente los efectos, las acciones terapéuticas, así como la posología y la tolerancia.

Fase III. Prueba de seguridad, eficacia y dosis óptimas en pacientes. Se consideran en esta fase, los ensayos tipo clínico realizados en un número suficientemente extenso de enfermos, afectados del proceso o procesos patológicos, para los que se encuentra indicado el medicamento en estudio, con el fin de comparar la eficacia, seguridad y inocuidad del tratamiento nuevo, respecto de un placebo o de otros tratamientos ya conocidos.

Fase IV. Pruebas con medicamentos comercializados.

De entre las clases de ensayos clínicos cabe destacar aquellos que puedan ser no controlados, ensayos que no comportan una comparación con el grupo control o testigo o bien controlados, aquellos que comportan una comparación estadísticamente válida, entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia de experimentación, y otro grupo control o testigo.

La neutralización del efecto placebo⁶ y la subjetividad del observador nos obliga a determinar metodologías denominadas ciegas, donde se intenta que el paciente, y el investigador en algún caso, desconozcan el tratamiento que se suministra a los individuos, controlando a través de códigos esta situación, a fin de solventar cualquier anomalía de efectos adversos o abandonos. Este tipo de modalidad presenta actualmente situaciones controvertidas, debido fundamentalmente a la imposibilidad de dar toda la información conveniente a personas expuestas, y si además el tratamiento es un placebo, puede darse el caso de plantearnos la posibilidad de erosionar la confianza de los pacientes. Está claro que la prescripción de placebos hace imposible el consentimiento informado, no obstante Sissela Bok²⁴ sugiere la consecución de ciertos principios globales: *a)* Los placebos sólo se deberán utilizar después de una cuidadosa diagnosis;

b) no deberán utilizarse placebos activos; c) no se administrarán a individuos que no lo deseen, y d) no deberán administrarse cuando exista un tratamiento indicado.

Las situaciones conflictivas, en nuestro país, por falta de normas específicas sobre los estudios toxicológicos previos²³, han quedado solventadas en parte, tras nuestro ingreso en la Comunidad Económica Europea^{25,26} al ser de aplicación las normas establecidas en la Recomendación Comunitaria 83/571.

Los ensayos clínicos con productos terapéuticos y preparados medicinales, fueron regulados en España por un Real Decreto de 14 de abril de 1978, que más tarde fue desarrollado en Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982. Posteriormente, se ha realizado una revisión de los resultados obtenidos en los primeros 5 años de vigencia de esta ley, procediéndose al estudio de 1.331 expedientes de solicitud de ensayo clínico durante el período 1982-1986¹⁴. Actualmente la nueva ley del medicamento contempla una mejora sustancial al corregir algunas deficiencias teóricas y modificar aspectos que la experiencia ha demostrado difíciles de llevar a la práctica. Por ejemplo: la obligatoriedad^{7,14} de concertar un seguro para los pacientes y la homologación de los actuales Comités de ensayos clínicos a los comités éticos, incluyendo en ellos personas ajenas a la profesión sanitaria, dando así un mayor protagonismo, que permite un control más práctico y directo que el control burocrático tenido hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez V. Ciencia: la ciencia plantea demasiados aspectos negativos. *Diario 16*, 5 septiembre 1988.
2. Acuña HR. Ética médica y educación médica. *Bol Of Sanit Panam* 1981; 90: 471-477.
3. Davis DO, Jason LA. Developing a support network for community psychologist. *J Community Psicol*, 1980; 10: 15-33.
4. Murray TH. Ethics, power, and applied social psychology. *Appl Soc Psychol Annual* 1982; 3: 75-95.
5. Howard-Jones N. Human experimental in historical and etical perspectives. *Soc Sci Med* 1982; 16: 1.429.
6. J. Kieffer GH. *Bioética*. Madrid: Editorial Alhambra SA, 1983.
7. Trias Irubies R. Los derechos del enfermo. *JANO* 1988; XXXV: 45-50.
8. French Paul A. Ethical problems in human experimentation. *N Engl J Med* 1985; 273: 687-692.
9. Gesten EL. Social and Community Interventions. *Annual Rev Psycol* 1987; 38: 427.
10. Barber B. The ethics of experimentation with human subjects. *Sci Am* 1976; 234: 25-31.
11. Sabater F. Problemas en torno a un cambio de civilización: el presente de la Ética. *Ed Nuevo Arte Thor* 1988; 299-306.
12. Uriarc Marsal J. La investigación farmacológica al servicio de la salud. *JANO* 1988; XXXV: 71-76.
13. Vidal M. Ética de la actividad científico-técnica. *Moralvia* 1983; 5: 419-443.
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Medicamentos. *Ensayos Clínicos en España*. Monografía 7. Madrid, 1988.
15. Barriga S. *Psicología del grupo y cambio social*. Barcelona: Editorial Hora, 1983.
16. Asenjo J. Artículo sobre el Rector de la Universidad de Harvard. *ABC* 20 febrero 1989; 17.
17. Silverman. Fundamental role characteristics of the community psychologist. *Commun Psycol* 1978; 6: 207-215.
18. Rovira Forns J. Ética y asignación de recursos en el mercado de servicios médicos. Libro de Ponencias. Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, 1988: 253-260.
19. Ariza LM, Coperias EM. La medicina increíble. *Revista GEO*. 1989 febrero; 11-13.
20. López Iglesias J. Investigación Biomédica en España. *JANO* 1985; 7-24.
21. González Rodríguez B. Medicina y Poder. *JANO* 1985; 652: 71-79.
22. Comisión Internacional de Ciencia y Tecnología. Los programas que componen el PLAN 1988-1991. Madrid, Política Científica, 1988.
23. López Azpitarte E. Psicofarmacología y control de la persona. Aspectos Éticos. *JANO* 1986; 30: 18-23.
24. Sissela Bok. The ethics of giving placebos. *Scientific American* 231, 5, 1974; 17-23.
25. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Recomendaciones del Consejo de 9 de febrero de 1987, relativa a las pruebas para la comercialización de las especialidades farmacéuticas. 16.3.87, n.º L73/1, 1987.
26. Olburghs. Documento de sesión sobre materia ética en medicina. PE 106.538/def. 2WG (U8A)/4287S. Comunidades Europeas 1988-1989.