

LA ETICA EN LAS INVESTIGACIONES CLINICAS EN EL TERCER MUNDO*

Búsqueda bibliográfica: **Dra. Mónica Rittler**. Médica Genetista.

Traducción y adaptación: **Dra. Blanca H. Ruiz**. Jefa de Departamento de Diagnóstico y Tratamiento. Comité de Etica Clínica del Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

Resumen

Este artículo plantea la necesidad de reflexionar sobre los principios éticos en las investigaciones que involucran a sujetos humanos.

Parecería haber un retroceso general, con respecto a los principios enunciados en el Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki, en la aplicación a la investigación clínica en el Tercer Mundo.

Una condición ética esencial para un *ensayo clínico randomizado*, para comparar dos tratamientos para una enfermedad, es que no haya una buena razón para pensar que uno es mejor que el otro.^{1,2} Usualmente, los investigadores tienen la esperanza y esperan que el nuevo tratamiento sea mejor, pero no debería haber una sólida evidencia sobre un camino o el otro. Si la hay, no solamente el ensayo sería científicamente redundante sino que los investigadores serían culpables de dar, a sabiendas, un tratamiento inferior a algunos participantes del ensayo. La necesidad de los investigadores de estar en este estado de equilibrio² se aplica también a las *pruebas controladas con placebo*. Solamente cuando no se conoce un tratamiento efectivo es ético comparar un nuevo tratamiento potencial frente a un placebo. Cuando existe un tratamiento efectivo, no se debe usar placebo.

En cambio, los sujetos del grupo control del estudio, deben recibir el mejor tratamiento conocido.

Los investigadores son responsables por todos los sujetos involucrados en el ensayo, no sólo de algunos de ellos y las metas de la investigación son siempre secundarias respecto del bienestar de los participantes.

Estos requerimientos están bien aclarados en la *Declaración de Helsinki* de la Organización Mundial de la Salud (WHO) que es ampliamente reconocida como proveedora de principios guías en investigaciones que involucran a sujetos humanos³. Establece que "En investigaciones sobre el *hombre* (sic), el interés de la ciencia y de la sociedad nunca debería tener prioridad sobre consideraciones relativas al bienestar del sujeto" y "En cualquier estudio médico, todo paciente –incluyendo a aquéllos del grupo control, si existe alguno– se le debería asegurar el mejor diagnóstico y método terapéutico probados".

Esto es particularmente así cuando el motivo de la investigación es extremadamente importante y la respuesta podría mejorar sustancialmente el cuidado de futuros pacientes. En estas circunstancias, se arguye a veces explícitamente que la obligación ética primaria es obtener una respuesta rápida y no ambigua a la cuestión que se investiga. Entonces, con los motivos

más altruistas, las investigaciones pueden encontrarse saltando una línea que prohíbe el tratamiento de los sujetos humanos, como medio para un fin.

Cuando se cruza esta línea queda muy poco para proteger a los pacientes de una desatención, sin tener en cuenta su bienestar, en aras de las metas de la investigación.

Solamente cuando no se conoce un tratamiento efectivo es ético comparar un nuevo tratamiento potencial frente a un placebo. Cuando existe un tratamiento efectivo, no se debe usar placebo.

* Marcia Angell, M.D. The New England Journal of Medicine, Volume 337, Number 12 (847-849) September 18, 1997.

Aún el consentimiento informado, importante como es, no es suficiente protección, por la asimetría en conocimiento y autoridad entre los investigadores y los sujetos.

La aprobación por una Junta institucional, aunque también importante, es altamente variable en su responsabilidad para con los intereses del paciente cuando entran en conflicto con los intereses de los investigadores.

Un ejemplo *de libro* de una investigación “no ética” es el Tuskegee Study of Untreated Syphilis.⁴

En ese estudio, que fue financiado por el U.S. Public Health Service y se extendió desde 1932 hasta 1972, 412 hombres, pobres, afroamericanos con sífilis, no tratados, fueron seguidos y comparados con 204 hombres libres de la enfermedad para determinar la *historia natural de la sífilis*.

Aunque no había muy buen tratamiento disponible en la época en que comenzó el estudio (el tratamiento estándar era con metales pesados), la investigación continuó aún después de que la penicilina estuviera ampliamente disponible y fuera conocida como altamente efectiva contra la sífilis.

El estudio no fue terminado hasta que llamó la atención de un reportero y la furia provocada por las primeras páginas del Washington Star y el New York Times puso en aprietos a la administración Nixon que llamó a detenerlo.⁵

Las violaciones éticas fueron múltiples: sujetos a los que no se les solicitó el consentimiento informado (verdaderamente fueron deliberadamente engañados); les fue negado el mejor tratamiento conocido y el estudio continuó aún después de que estuviera disponible un tratamiento altamente efectivo.

¿Y cuál fue el argumento en favor del Tuskegee Study? Que esos pobres hombres afroamericanos probablemente no hubieran sido tratados de ninguna manera, de modo que los investigadores estaban meramente observando qué hubiera pasado aún sin que existiera ningún estudio y que el estudio fue importante pues “era una oportunidad que no se iba a repetir” después de que la penicilina se tornó accesible.

La preocupación ética estaba aún presente cuando se sugirió que la información fue no solamente valiosa, sino que fue especialmente así para la gente como los sujetos involucrados –una población rural empobrecida con un alto grado de sífilis no tratadas.

El único lamento parecía ser que muchos de los sujetos, inadvertidamente recibieron tratamiento por parte de otros doctores.

Algunos de estos temas son desarrollados por Lurie y Wolfe en otra parte de este número del *Journal*.

Ellos discuten la ética de los experimentos en marcha en los regímenes

del Tercer Mundo para prevenir la *transmisión vertical humana de la infección por el virus de inmunodeficiencia*.⁷

Todos excepto uno de los ensayos emplea un grupo control tratado con placebo, a pesar que la zidovudina ya ha demostrado claramente que corta la proporción de la transmisión vertical sustancialmente y es recomendado en los Estados Unidos para todas las mujeres embarazadas infectadas con HIV.

Las justificaciones tienen reminiscencias de aquellas del estudio Tuskegee: las mujeres en el Tercer Mundo no recibirían tratamiento antirretroviral de cualquier modo, de manera que los investigadores están simplemente observando qué pasaría a los bebés de las madres HIV positivas si no hubiera ningún estudio. Y un estudio controlado con placebo es el modo más rápido, más eficiente, para obtener información no ambigua que será de gran valor en el Tercer Mundo.

En respuesta a la protesta de Wolfe y otros a la Secretaría del Health and Human Services, los directores de National Institutes of Health (NHI) y del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), las organizaciones que financiaron el estudio, argumentaron: “Es un hecho desafortunado que el estándar común admitido para el cuidado de la embarazada infectada con HIV en los sitios para el estudio no incluyeran ninguna intervención

profiláctica para HIV”, y la inclusión de controles con placebo “resultarán en la más rápida, exacta y

(...) la Declaración de Helsinki requiere grupos control que reciban el “mejor” tratamiento actual, no el local.

(...) las instrucciones conjuntas para las investigaciones en el Tercer Mundo editadas por la Organización Mundial de la Salud y el Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, que requieren que los sujetos humanos reciban protección, por lo menos equivalente a la del país auspiciante.

confiable respuesta a la pregunta sobre el valor de la intervención que está siendo estudiada con las normas locales de cuidado”.⁸

Asimismo en esta edición del *Journal*, Whalen y col., reportan los resultados de un ensayo clínico en Uganda de varios tratamientos de *profilaxis contra la tuberculosis en adultos infectados con HIV*, la mayoría de los cuales tenían tests cutáneos de tuberculina positivos.⁹

Este estudio también empleó un grupo control tratado con placebo y en alguna forma es análogo a los estudios criticados por Lurie y Wolfe.

En los Estados Unidos, probablemente sería imposible llevar a cabo tal estudio debido a las recomendaciones oficiales de larga data, que especifican que las personas infectadas con HIV con test cutáneo de tuberculina positivo, reciban profilaxis para la tuberculosis. La primera fue publicada en 1990

por el Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis del CDC.¹⁰ Establecía que las personas con infección HIV y test de tuberculina positivo “debían ser consideradas candidatas para la terapia preventiva”. Tres años más tarde, la recomendación fue reiterada más enérgicamente en una declaración conjunta de la American Thoracic Society y el CDC, en colaboración con la Infectious Diseases Society of America and the American Academy of Pediatrics.¹¹

De acuerdo a esta declaración, “...la identificación de personas con infección dual y la administración de terapia preventiva para esas personas es de gran importancia”. Sin embargo, algunos piensan que esas recomendaciones fueron prematuras puesto que se basaban principalmente sobre el éxito de la profilaxis en personas HIV negativas.¹²

Si el estudio de Whalen y col. fue ético depende, enteramente de la fuerza de la evidencia preexistente. Solamente si hubo duda genuina acerca de los beneficios de la profilaxis sería éticamente justificado un grupo tratado con placebo. Este no es el lugar para la revisión de evidencia científica, alguna de las cuales es discutida en el Editorial de Msamanga y Fawzi en esta publicación.¹³ Es

suficiente decir que el caso es debatible. Msamanga y Fawzi concluyen que “estudios futuros no incluirán un grupo placebo puesto que la terapia preven-

tiva será considerada la norma de cuidado”. Marcia Angell está de acuerdo pero dice que la pregunta difícil es si debió haber grupo placebo en el primer lugar.

Aunque cree que un argumento podría ser, para el uso de placebo, que aún era incierto el resultado de la profilaxis, no se debería argumentar que era ético porque esa era “la norma local de atención” en Africa Subsahariana. Por razones discutidas por Lurie y Wolfe, ese razonamiento es erróneo.⁷ Como está mencionado anteriormente la Declaración de Helsinki requiere grupos control que reciban el “mejor” tratamiento actual, no el local.

El cambio de palabras entre “el mejor” y “el local” puede ser imperceptible pero las implicancias profundas.

La aceptación de este relativismo ético puede resultar en una masiva explotación de poblaciones vulnera-

bles del Tercer Mundo para programas de investigación que no podrían llevarse a cabo en los países que los auspician.¹⁴ Más aún, contradicen directamente las propias regulaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos que rigen las investigaciones solventadas por Estados Unidos en países extranjeros,¹⁵ al igual que las instrucciones conjuntas para las investigaciones en el Tercer Mundo editadas por la Organización Mundial de la Salud y el Consejo para Organizaciones Internacionales de

Ciencias Médicas,¹⁶ que requieren que los sujetos humanos reciban protección, por lo menos equivalente a la del país auspiciante. El hecho de que Whalen y col. ofrecieran isoniazida al grupo control indica que ellos estaban conscientes de su responsabilidad sobre todos los sujetos del ensayo.

The New England Journal of Medicine ha tomado la posición de no publicar los reportes de investigaciones no éticas, independientemente de su mérito científico.¹⁴⁻¹⁷

Después de deliberar largamente sobre el estudio de Whalen y col., los editores concluyeron que la publicación estaba éticamente justificada aun-

que persistían diferencias.

El hecho de que los sujetos dieron el consentimiento informado y que el estudio fue aprobado por un consejo institucional revisor en Hospitales Uni-

A menos que haya indicaciones específicas en contrario, la posición más segura y razonable es que la gente de cualquier lugar responde en forma similar al mismo tratamiento.

El alejamiento de los principios éticos puede ser explicado por algunas de las exigencias de hacer investigaciones clínicas en un medio cada vez más regulado y competitivo.

versitarios de Cleveland y el Case Western Reserve University y por la Ugandan National AIDS Research Subcommittee, no despejaba las dudas. Es aún importante determinar si los estudios clínicos son consistentes con los lineamientos éticos preexistentes, ampliamente aceptados tales como la Declaración de Helsinki y las regulaciones federales, puesto que ellas no pueden ser influenciadas por presiones específicas para un estudio en particular.

Completamente aparte de los méritos del estudio de Whalen y col., hay un tema mayor.

Parecería haber un retroceso general con respecto a los principios enunciados en el *Código de Núremberg* y la *Declaración de Helsinki* en la aplicación a la investigación en el Tercer Mundo. ¿Por qué es eso? ¿Es porque "la norma local de atención" es diferente? No parece ser el motivo. Sería una mera autojustificación después del hecho. ¿Esto es porque las enfermedades y los tratamientos son muy diferentes en el Tercer Mundo, de modo que la información obtenida en el mundo industrializado no tiene relevancia y hay que comenzar de cero?

Eso también parece una explicación insatisfactoria, aunque aquí nuevamente es ofrecido como una justificación. A veces puede haber diferencias relevantes entre poblaciones, pero no pueden ser consideradas. A menos que haya indicaciones específicas en contrario, la posición más segura y razonable es que la gente de cualquier lugar responde en forma similar al mismo tratamiento.

La Dra. Angell piensa que se debe mirar en otra parte la causa real. Una de ellas puede ser una esclavizada adhesión a los dogmas de los ensayos clínicos. De acuerdo a esto todos los ensayos deben ser randomizados, doble ciego y controlados con placebo, en todo lo posible. Esa rigidez puede explicar la presión del NIH (National Institute of Health) sobre Marc Lallemant para incluir un grupo placebo en su estudio, como fue descrito por Lurie y Wolfe.⁷ A veces las publicaciones son censuradas por este problema porque se piensa que ellas deben exigir estricta conformidad con los métodos estándar.

Esto no es estrictamente así en esta revista científica.

No desean un estudio científicamente impecable si es éticamente defectuoso. Como Lurie y Wolfe creen, en muchos casos es posible, con un poco de inteligencia, tener rigor científico y ético.

El alejamiento de los principios éticos puede ser explicado por algunas de las exigencias de hacer investigaciones clínicas en un medio cada vez más regulado y competitivo.

Las investigaciones en el Tercer Mundo parecen

atractivas porque son mejor solventadas y las regulaciones en el lugar de origen son más restrictivas. A pesar de la existencia de Códigos que requieren que los sujetos humanos reciban por lo menos la misma protección en el extranjero como en el país de origen del estudio, se los cumple parcialmente.

Aún persiste el hecho que muchos estudios que se hacen en el Tercer Mundo simplemente no podrían ser hechos en países que auspician el trabajo. Los ensayos clínicos se han convertido en un gran negocio con muchos de los mismos imperativos. Para sobrevivir es necesario tener el trabajo hecho lo más pronto posible con un mínimo de obstáculos.

Cuando prevalecen estas consideraciones parece como si no se estuviera muy lejos del Tuskegee, después de todo.

Todos los intergrantes de la comunidad de investigadores necesitan redoblar el compromiso con las más altas normas éticas sin importar dónde se hace la investigación y las agencias auspiciantes necesitan vigorizar esas normas en lugar de recortarlas.

Bibliografía

1. Angel M. Patients' preferences in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984; 310:1385-7.
2. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical reserach. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-5.
3. Declaration of Helsinki IV, 41st World Medical Assembly, Hong kong, September 1989. In: Annas GJ, Grodin MA, eds. *The Nazi doctors and the Núremberg Code: human rights in human experimentation*, New York, Oxford University Press, 1992: 339-42.
4. Twenty years after the legacy of the Tuskegee syphilis study. *Hastings Cent Rep* 1992, 22(6): 29-40.
5. Caplan AL. When evil intrudes. *Hastings Cent Rep* 1992; 22(6): 29-32
6. The development of consent requirements in research ethics. In: Faden RR, Beauchamp TL. *A history and theory of informed consent*. New York: Oxford University Press, 1986: 151-99.
7. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 853-6.
8. The conduct of clinical trials of maternal- infant transmission of HIV supported by the United States Department of Health and Human Services in developing countries. Washington, DC.: Department of Health and Human Services, July 1997.
9. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of

- three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
10. The use of prevented therapy for tuberculosis infection in the United States recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(RR 8): 9-12.
 11. Bass JB h, Barer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
 12. De Cock KM, Grant A, Porter JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected persons: international recommendations, research and practice. *Lancet* 1995; 345: 833-6.
 13. Msamanga GL, Fawzi WW. The double burden of HIV infection and tuberculosis in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 1997; 337: 849-51.
 14. Angell M. Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research. *N Engl J Med* 1988; 319: 1081-3.
 15. Protection of human subjects, 45 CFR 46(1996).
 16. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva. Council for International Organizations of Medical sciences, 1993.
 17. Angell M. The Nazi Hypothermia experiments and unethical research today. *N Engl J Med* 1990; 322: 1462-4.