

ARTICULO ORIGINAL

RETORNO DE LA BIOÉTICA EN ENSAYOS CLÍNICOS*

José Alberto Mainetti**

Summary

Biomedical research ethics is a hot topic in USA today as it used to be when it was born three decades ago. New procedures to preserve and protect the scientific integrity and the human subjects involved in clinical trials are the response to the increasing distrust in scientific protocols, which some times do not follow the orthodox ethical standards, and many a times have developed some harm to participants becoming a threat to national human research policies.

The new scene of investigation associates both the academic knowledge and the private enterprise; though not a novelty it shows now an exceptional financial increment by the pharmaceutical and biotechnological industries. In this sense, the industry changes the financial support from the academic to the private medicine -of a profitable nature- grounded on intermediary organizations that manage clinical trials providing the access to hospitals, health professionals, and patients.

The concern then lies on this approach to managing clinical trials as long as investigation quality and human subjects are involved, mainly as regards the conflict of economical interests that arise among professionals and "non institutional" revision committee members. The consequence is a proposal of new rules for the handling of those conflicts of interests and the encouragement of education in bioethics for clinical researchers and revision committee's members.

Presentación

La ética de la investigación clínica es hoy *hot topic* EE.UU., como lo fuera en los días natales de la bioética, más de tres décadas atrás. Un nuevo proceso de protección a los sujetos humanos y de preservación de la integridad científica surge en respuesta al descrédito público relativo a los protocolos de investigación clínica, no siempre de cumplidos estándares científicos y morales, que han registrado últimamente resonantes casos de daños y perjuicios para los participantes, configurando una seria amenaza a la poderosa empresa americana de investigación biomédica: "From Research Risk to Risk to Research"- reza una fórmula emblemática de tal situación¹.

El nuevo escenario de la investigación científica se caracteriza por la convivencia de la academia y la empresa -la comercialización de la investigación médico/universitaria-, lo cual no es de ahora, pero sí el marcado incremento en el financiamiento de los ensayos clínicos por parte de la industria farmacéutica y biotecnológica, cuyas ganancias dependen de nuevos productos a menor costo, con mayor eficiencia en el mercado. A este propósito también la industria desplaza los fondos desde la medicina académica (lenta y onerosa en sus procedimientos) hacia la práctica clínica privada para conducir los ensayos, en base a organizaciones lucrativas intermediarias que proveen el acceso a los centros asistenciales, a los profesionales, y a sus pacientes o voluntarios.

* VI Congreso Mundial de Bioética, Brasilia, Brasil, 30 de octubre al 3 de noviembre de 2002.

** Director Instituto de Bioética y Humanidades Médicas. *Fundación Dr. José M. Mainetti para el progreso de la medicina*

La preocupación cunde entonces en torno a este sistema de gestionar los ensayos clínicos, que eventualmente comprometería la calidad científica de la investigación y la seguridad de los sujetos involucrados en ella, sobre todo en razón del conflicto de intereses financieros planteado en todos los niveles, desde los profesionales intervinientes a los miembros de un comité de revisión "no-institucional". La propuesta consecuente consiste en formular nuevas reglas para el manejo del conflicto de intereses y en fomentar la educación bioética general y particularmente de los investigadores clínicos y de los miembros de los comités de revisión.

El siguiente análisis de la ética de la investigación clínica abarca la escena originaria de la misma, su desarrollo en la condición posmoderna, sus nuevos escenarios y finalmente las conclusiones del caso.

Escena originaria

"Pólemos es el padre de todas las cosas", reza la antigua sentencia de Heráclito (Fr. 53, D.K.) que se verifica también en el nacimiento de la bioética al día siguiente de la II Guerra Mundial, con el juicio de Nuremberg y el código homónimo (1947) como respuesta al mal uso de sujetos humanos en la experimentación médica durante el régimen nazi. De esta primera crisis *bio-ética* resulta uno de los motivos principales en el origen histórico del movimiento y un primer capítulo fundamental de la nueva disciplina. Nuremberg introduce el esencial instrumento del consentimiento voluntario y Helsinki I (1964) aporta la figura clave de los comités de revisión ética.

Prolongando la sombra de Nuremberg, sale a luz en los Estados Unidos una serie de violaciones a los derechos humanos en la investigación médica norteamericana (Willowbrook State School for the Retarded de Nueva York, Tuskegee Instituto de Alabama, Jewish Chronic Disease Hospital en Brooklyn, entre otros). En 1966 H. Beecher, un médico de Harvard y figura destacada en los inicios de la bioética, publicó un famoso artículo en el *The New England Journal of Medicine*, titulado "Ethics and Clinical Research", que denunciaba faltas éticas graves en experimentos clínicos corrientes. Al generalizarse la sensibilidad del público norteamericano por estos casos, la respuesta política fue la regulación y control estatal de la investigación clínica. En 1972, por acto del congreso de los EE.UU. se creó la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, la cual trabajó entre 1974 y 1978 publicando varios volúmenes y un Informe final como el *Belmont Report*, introductor de los tres célebres principios de la bioética que cambian la historia de la investigación clínica: el principio de autonomía (consentimiento informado del sujeto), el de beneficencia y no-maleficencia (proporción riesgo-beneficio) y el de justicia (selección equitativa de los sujetos sometidos al ensayo). El experimento clásico con seres humanos, por el contrario, no conoció esta "actitud ética de la investigación clínica": falta de consentimiento, ausencia de criterios objetivos de ponderación de riesgos y beneficios, marginación de los afectados.² Rápidamente estos nuevos estándares éticos se extendieron desde la experimentación clínica al tratamiento médico consolidando la doctrina bioética del principialismo.

Desarrollo posmoderno

A partir de esta etapa fundacional -moderna, si se quiere, de su origen-, el desarrollo de la ética de la investigación en sujetos humanos se inscribe en el contexto posmoderno de relativismo epistemológico y moral que acompaña la transformación científica, social y política de la medicina y la atención de la salud, configurando el complejo bioético de los principios (beneficencia y no-maleficencia, autonomía y justicia) dramatizado por sus respectivos agonistas (el médico, el paciente y la sociedad) y sesgado por el pigmalionismo tecnocientífico, el narcisismo individualista y el knockismo economicista.³ Pigmalión es la narrativa de la medicina del deseo o

antropoplástica, remodeladora de la naturaleza humana; Narciso es la narrativa de la utopía de la salud, el culto del cuerpo y de la calidad de vida; Knock es la narrativa de la medicalización de la vida, la sociedad terapéutica en el mundo del mercado. El complejo bioético motoriza la investigación clínica y determina el blanco móvil de la ética correspondiente, promoviendo una medicina de la *evidencia*, de la *alternativa* y de la *eficiencia*.

En primer lugar, la condición tecnocientífica de la presente medicina, con sus intervenciones “demiúrgicas” sobre la naturaleza humana, alienta una investigación biomédica innovadora (o nuevas prácticas no validadas, en la terminología de Levin), poniendo en discusión la tradicional separación de aquella respecto de la práctica clínica, ahora basada en la evidencia como un “cambio de paradigma”. En segundo lugar, la transformación social de la actual medicina, con el rol individualista del paciente en tanto agente racional y libre, ha deslizado el principio de autonomía desde el derecho de protección de las personas involucradas en la experimentación, instrumentando el consentimiento informado, hacia un derecho de disposición de los pacientes al acceso y no discriminación en los beneficios de ensayos clínicos como terapia alternativa o de última chance. En tercer lugar, la metamorfosis política de la medicina hoy, con el comportamiento de la salud como bien de consumo y el alza explosiva de los costos en el sector, genera una investigación científica de corte industrial sometida al mercado y tendiente al racionamiento de los recursos sanitarios conforme al principio regulador de la eficiencia. Así se refleja el complejo bioético de la posmodernidad -pigmalionismo tecnocientífico, narcisismo individualista y knockismo economicista- en la investigación biomédica con seres humanos, particularmente los ensayos clínicos randomizados (medicina de la evidencia, medicina de la alternativa y medicina de la eficiencia).⁴

Nuevos escenarios

El resurgimiento de la ética de la investigación biomédica arranca de una crisis de legitimidad del ensayo clínico aleatorizado, cuya primera expresión polémica fue acaso un artículo en el *New England Journal of Medicine* de 1991, el cual sostenía la incompatibilidad moral de curar e investigar, el tratamiento del paciente y la búsqueda del conocimiento, dos objetivos distintos y un doble rol conflictivo para el clínico-investigador, pues en el ensayo randomizado se termina despejando la situación inicial de *equipois* o indeterminación clínica, el principio de incertidumbre que lo legitima, conculcando así el derecho del paciente al mejor tratamiento e incumpliendo la obligación del médico de actuar siempre en el mayor beneficio de aquel. Si esta dicotomía de atención médica e investigación científica resulta insuperable, entonces el ensayo clínico no calificaría desde el punto de vista ético. Pero en el mismo número de la revista aparece un trabajo de Passamani que defiende el criterio opuesto. Cuando los ensayos clínicos están correctamente diseñados, la elección de la muestra es equitativa y los sujetos participan informada y voluntariamente, ellos son el mejor método de que disponemos para determinar la eficacia de un tratamiento, de modo que no se puede desautorizar genéricamente como antiética a la investigación clínica, la cual en definitiva es “el procedimiento puesto a punto para pasar de la vieja medicina basada en la *intención subjetiva* a otra basada en la *evidencia* o en pruebas objetivas.”⁵ El problema con los ensayos clínicos no es pues sólo epistemológico sino también quizá y principalmente ético, vale decir el cumplimiento de aquellos requisitos para que dichos ensayos en tal sentido califiquen.⁶

El interés por la ética y la investigación es tan intenso hoy como en el comienzo de la medicina contemporánea y regulaciones bioéticas sobre la experimentación en sujetos humanos tienen ahora mismo lugar en todo el mundo. En los últimos años dos principales escenarios han puesto en el centro de la discusión bioética la investigación biomédica, particularmente los ensayos clínicos randomizados. El primer escenario tiene que ver con la investigación colaborativa internacional, sobre la que actualmente

hay concentrada una atención sin precedentes a raíz de la controversia reciente (1997) sobre estudios de transmisión materno-fetal del VIH llevados a cabo en varios países en desarrollo, especialmente en la región africana del Sahara y del Sudeste asiático. Para dichos estudios se utilizaron placebos en un grupo de control, aunque un tratamiento de eficacia comprobada era administrado corrientemente a mujeres embarazadas en los países centrales. Un encendido debate público, que tuvo expresión en las páginas del *New England Journal of Medicine* involucró a los patrocinadores de la investigación - los Institutos Nacional de Salud (NIH), los Centros para el Control de enfermedades (CDC) y el ONUSIDA- y a sus adversarios que criticaban los estudios.⁷ El centro de la polémica está dado por el “estándar de atención” y el uso de placebos en la investigación clínica, que llevara a la revisión de la Declaración de Helsinki y las nuevas normas de CIOMS en la materia. Se trata de un tema con gran impacto en la práctica investigativa futura, particularmente en la mayoritaria de base industrial, los estudios multicéntricos y la investigación conducida en los países menos desarrollados.⁸

El segundo escenario móvil de la ética de la investigación clínica tiene por epicentro en estos años los EE.UU., donde constituye un tema caliente no sólo académico y político sino también público y mediático. La revista *Time* (April 22, 2002) editorializa el tema bajo el título “Human Guinea Pigs”, registrando los episodios más salientes que generaron el malestar de la opinión pública norteamericana sobre la conducción de los *clinical trials* en el país. De la lectura de estos casos líderes se infiere el juego del “complejo bioético” y el conflicto de intereses entre sus protagonistas que distorsionan la investigación clínica. Por un lado la omnipotencia pigmaliónica somete a sus “víctimas” a riesgos desmesurados; por otro lado, el placebo narcisista sostiene el equívoco terapéutico, un beneficio de última chance y de cuidado; finalmente, la crematística knockista incentiva financieramente todo el sistema.

1

Las anomalías denunciadas por estos episodios apuntan finalmente a la cuestión de fondo que es la moralidad de la investigación clínica. Junto a la opinión pública, la comunidad científica y las autoridades gubernamentales coinciden en señalar que algo anda mal en el sistema, desbordado por el incremento de los ensayos clínicos (veinte millones de sujetos enrolados en 2001) y su imposibilidad de control. La percepción generalizada es que la gestión industrial de la investigación científica -o la comercialización de la academia (70% de los fondos para la investigación provienen de firmas farmacéuticas y biotecnológicas)- está en la raíz del problema por los conflictos de intereses financieros que plantea. La naturaleza y alcance del conflicto de interés concierne a las relaciones fiduciarias como la de médico-paciente o investigador-sujeto de investigación, donde hay una obligación

¹ Ilustrativo al respecto es el caso de Jesse Gelsinger, muerto en 1999 como voluntario en un ensayo clínico de terapia génica en la Universidad de Pennsylvania, Filadelfia, en el cual la Universidad y uno de los científicos tenían dividendos en una compañía que esperaba beneficios de la investigación. Otro es el caso del doctor Mc Gee, de la Universidad de Oklahoma, investigando una vacuna en pacientes con melanoma avanzado, donde al Pigmalión “curador” del cáncer le corresponden en simetría inversa los Narcisos que “se mueren por entrar” en el protocolo como última opción y beneficio secundario de “ser tratados”.

moral de evitarlos, asegurando así que los intereses primarios, el bienestar del paciente y la objetividad científica, no sean indebidamente influenciados por intereses secundarios tales como ventajas financieras o personales.⁹

Consecuentemente, la respuesta normativa y reguladora en las recientes políticas públicas sobre ensayos clínicos apunta a los conflictos de intereses financieros, que si bien no pueden ser eliminados, sí deben ser reconocidos, declarados y correctamente gestionados. En diciembre de 2001, la Asociación Americana de Colegios Médicos produjo un primer informe en la materia, anunciando un segundo informe en el curso de 2002 relativo a los intereses financieros institucionales en la investigación con sujetos humanos.¹⁰

El objetivo explícito y emblemático de estas Guidelines, consignado en su misma nominación, amén de la canónica protección de las personas involucradas, consiste en preservar la confianza pública en la investigación clínica al mismo tiempo que a promover el progreso médico. En la misma línea de producción normativa están avanzando otras instituciones académicas, asociaciones profesionales y organismos oficiales, como el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), cuyas guidelines se esperan finalizando el año. Una recomendación administrativa novedosa es la de que cada institución establezca un comité de conflictos de intereses para revisar y gestionar los vínculos financieros de los investigadores clínicos, que suelen sesgar incluso sus publicaciones, exigiendo una nueva política editorial.¹¹

Conclusión

Histórica y esencialmente la investigación con sujetos humanos representa un capítulo originario y fundamental de la bioética. De Nuremberg a Edimburgo el reconocido es largo y tortuoso como el blanco móvil y siempre en cuestión. Pero el retorno hoy de la bioética en ensayos clínicos al país que fuera su cuna y donde después del 11 de septiembre nadie se sabe invulnerable deja una lección: "As a result of the increased public and governmental scrutiny of human subjects research and the discovery of incidents of noncompliance with federal regulations and ethical standards, some of which have resulted in harms to human subjects, public trust in our nation's human research enterprise is threatened."¹²

El sólido y magnífico edificio de la investigación humana depende de dos pilares morales: la conciencia del investigador y la confianza del investigado. La bioética no es otra cosa que el suelo, la cultura en que asientan ambos pilares. Por eso la respuesta a la presente crisis moral con los ensayos clínicos no puede ser otra que la educación bioética de todos los actores involucrados en el emprendimiento: patrocinadores, investigadores, profesionales sanitarios, sujetos/pacientes, público en general. Con la expansión con la agenda de investigación, en efecto, se torna necesario un modelo alternativo que caracteriza el rol de los comités de revisión como un mediador entre los intereses de varios accionistas (*stakeholders*) antes bien que como protector de los intereses de un grupo en oposición a otro; de modo que el proceso de revisión y monitoreo de la investigación humana se comprendería como un ejercicio de justicia de social.¹³

Para ello la agencia del comité de ética debe ser por todos apoyada e incluso financieramente incentivada aún a costa del propio conflicto de intereses que acarrea, pues la cuestión existencial de la bioética su *to be or not to be* es también una cuestión material de valoración. Una humorografía norteamericano muestra ingresando en el Infierno a un señor que dice al Diablo "There must be a mistake. I was on ethics committee for 22 years" (Debe haber un error. Estuve 22 años en un comité de ética).

¹ Spicker, S. "The Resurgence of Biomedical Research Ethics. From Research Risks to Risk to Research" (inédito)

² Gracia Guillén, D. "Investigación en sujetos humanos: implicancias lógicas, históricas y éticas", en Pellegrino Filho, A. y Macklin, R. *Investigación en sujetos humanos: Experiencia Internacional* (editores), Serie Publicaciones 1999, Programa Regional de Bioética. OPS/OMS, p.63-96

³ Mainetti, José A. "Bioética de la experimentación humana. Experiencia de la Escuela Latinoamericana de Bioética (ELABE), en Pellegrino Filho, A. y Macklin, R. *Investigación en sujetos humanos: Experiencia Internacional* (editores), Serie Publicaciones 1999, Programa Regional de Bioética. OPS/OMS, p. 99-111.

⁴ Mainetti, José A. "Calidad de la atención de la salud y los derechos de los pacientes: entre la evidencia y la autonomía", en Lolas Stepke, F. (editor) *Bioética y cuidado de la salud. Equidad, calidad, derechos*. Serie publicaciones 2000, Programa Regional de Bioética OPS/OMS, p. 69-73.

⁵ Gracia Guillén D. *op.cit.*, p. 81

⁶ Emanuel E. "¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos", en Pellegrino Filho, A. y Macklin, R. *Investigación en sujetos humanos: Experiencia Internacional* (editores), Serie Publicaciones 1999, Programa Regional de Bioética. OPS/OMS, p.33-45.

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, 337:853-56; Angell M. "The ethics of clinical research in the third world". *N.Engl.J.Med.* 1997, 337:847-49; Varmus H, Satcher D. "Ethics complexities of conducting research in developing countries", *N.Engl.J.Med.* 1997, 337:1003-05; Kim RJ. Letter to editor, *N.Engl.J.Med.* 1998, 338:838; Ijsselmuiden CJ. Letter to editor, *N.Engl.J.Med.* 1998, 338:838; Piot P. Letter to editor, *N.Engl.J.Med.* 1998, 338:839.

⁸ Garrafa V. y do Prado M. "Cambios en la Declaración de Helsinki: fundamentalismo económico, imperialismo ético y control social", en *Lexis Nexis. Jurisprudencia argentina*. Diciembre 2001 Número especial de Bioética, Fasc. 11, p.9-15. Manzini J. "Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos (análisis de la 5ta. reforma aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Oct. 2000, Edimburgo", en ...

⁹ Morin K., Racatansky H., et alia, "Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials", en *JAMA* 2002, 287:78-84.

¹⁰ Task Force on Financial Conflicts of Interests in Clinical Research. "Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress - Policy and Guidelines for the Oversight Individual Financial Interests in Human Subjects Research. Washington, DC: Association of American Medical Colleges, Dec. 2001.

¹¹ Van Kolfshoeten, F. "Conflict of Interest: Can you believe what you read?" *Nature* 2002, 416: March 28, p. 360-63; véase también "Clinical Trials. Proposed Rules aim to curb financial conflicts or interests" (editorial news) en *Science* 2002, Jan. 11, 295:246-47.

¹² Koski, E.G., Director Office for Human Research Protection (OHRP). "Quality Improvement Program", April 15, 2002.

¹³ Pullman D. "Conflicting Interests, Social Justice and Proxy Consent to Research", *Journal of Medicine and Philosophy* 2002, 27, 5:523-545.