

## Etica en la investigacion clínica

### Una propuesta para prestarle la debida atención

*Dres. Omar França, Fernando Añon, Cristina García, Rosario Grauert, Julia Nuñez, Olga Wodwooz, Elena Queirolo*

#### Resumen

*Se exponen ciertos datos de la historia de la investigación científica y algunos de los grandes problemas éticos suscitados por los procedimientos de investigación utilizados. Se formulan los criterios éticos fundamentales que se han ido explicitando a lo largo de este siglo en torno a la obligatoriedad de respetar la libertad y la dignidad de las personas humanas involucradas en las investigaciones. Por último se retoma la experiencia de otros países en cuanto a la forma de conformar y organizar los Comités de Etica de investigación. Los autores terminan planteando una propuesta propia a la luz de la realidad sanitaria uruguaya.*

**Palabras clave:** *Investigación  
Comités de Etica  
Bioética*

#### Introducción

La historia de la investigación con seres humanos<sup>(1)</sup> está plagada de acontecimientos violatorios de los derechos individuales. En Inglaterra, el cirujano inglés Charles Maitland inoculó viruela<sup>(2)</sup> (1721) a seis prisioneros a cambio de una promesa de libertad.

En Alemania, hacia 1900 varios estudios se hacían inoculando enfermedades venéreas no curables<sup>(3)</sup> en individuos inconscientes de ese hecho: se transplantaba cáncer, se exponía a sujetos a la tifoidea (a veces inyectándola), se manipulaban cerebros de mujeres con convulsiones y existieron numerosos casos de investigaciones en recién nacidos, embarazadas, pacientes quirúrgicos, subnormales, locos y moribundos<sup>(4)</sup>. Durante la Segunda Guerra Mundial, en Dachau (Alemania), bajo la responsabilidad del Dr. Sigmund Rascher<sup>(5)</sup> los nazis hicieron experimentos variados entre agosto de 1942 y mayo de 1943. Actualmente existe un museo al respecto. Se estudiaba, por ejemplo, la resistencia del cuerpo humano al frío y se registraba la temperatura del cuerpo de los reclusos que eran introducidos en agua helada al cabo

de distintos plazos de tiempo, hasta que finalmente se constataba el momento de la muerte. Debido a esto, en el famoso juicio de Nuremberg fueron juzgados 23 médicos, acusados de haber realizado inhumanas y crueles experiencias con seres humanos. De estos 23, 16 fueron declarados culpables y siete fueron condenados a muerte.

En EE.UU. un cirujano de Michigan, William Beaumont<sup>(6,7)</sup>, mantuvo abierta durante tres años una herida de bala en el estómago de un enfermo para observar cómo funcionaba su aparato digestivo, con la colaboración del enfermo. Beaumont creía que no podía perder la ocasión "única" que se le presentaba: "Me sentía como un humilde investigador de la verdad, un simple experimentador", decía. Y esta experimentación fue considerada por algunos como uno de los grandes éxitos de la medicina norteamericana en el siglo XIX. Un estudio sobre sífilis en el pueblo de Tuskegee<sup>(8)</sup> (Alabama) entre 1932 y 1972, consistió en una "campaña gratuita" lanzada por el Servicio Nacional de Salud y de Asistencia, en la que se seleccionaron 400 personas de raza negra infectadas con sífilis para comparar la evolución natural de la enfermedad con 200 individuos sanos. Se les daba arsénico y bismuto, que era el tratamiento de la época, y se los estudió a lo largo de varios años. Cuando empezaron a existir los antibióticos, no se les informó de este nuevo tratamiento. En 1955 había muerto un tercio de los sujetos originalmente seleccionados (a los familiares se les daba US\$ 50 para el entierro) y en 1972 murió el último de los afectados. La Universidad de Vanberbilt (Tennessee,

Médicos. Miembros del Seminario de Investigación Bioética desarrollado durante 1997 en el Instituto de Etica y Bioética de la Universidad Católica del Uruguay

**Correspondencia:** Dr. Omar França. Instituto de Etica y Bioética de la Universidad Católica del Uruguay. Av. 8 de Octubre 2738. CP 11600 Montevideo - Uruguay. E-mail: Ofranca@ucu.edu.uy.

Presentado: 6/3/98

Aceptado: 21/8/98

EE.UU.)<sup>(9)</sup> llevó a cabo investigaciones con radiaciones a mujeres pobres embarazadas, a las que se les daban dosis 30 veces superiores a las consideradas inocuas. Se relata también que en el Hospital de la Universidad de Chicago<sup>(9)</sup> entre setiembre de 1950 y noviembre de 1952 se investigó con más de 1.000 mujeres distribuidas en dos grupos al azar. Se les dio, sin consentimiento, el dietilstilbestrol para evitar pérdidas de embarazo. Veinte años después los niños empezaron a tener tasas inusuales de cáncer, motivo por el cual salió a la luz la existencia de esta investigación. Por otra parte en el período de 1950 a 1970 en la escuela de Willowbrook<sup>(10)</sup> se inoculó la hepatitis a retardados mentales; y en la década del 60 a judíos del Jewish Chronic Disease Hospital<sup>(11)</sup> se les inocularon células cancerosas. En las cárceles de Oregon y Washington<sup>(12,13)</sup> se contrataron en 1963 a 131 presos para someterlos —por 200 dólares a cada uno— a una radiación de 600 roentgen en los genitales (la máxima radiación anual permitida es de 6). En San Antonio (Texas) se investigó con anticonceptivos en mujeres mejicanas (1971)<sup>(13)</sup>; mujeres con múltiples embarazos previos, eran distribuidas al azar y mientras a algunas se les administraba anticonceptivos orales, a otras se les daba un placebo. Evidentemente, de las 76, 11 quedaron embarazadas, 10 de ellas eran las que habían recibido el placebo.

Tampoco Japón se quedó atrás en esta forma de proceder. En Manchuria<sup>(15)</sup>, durante la Segunda Guerra Mundial, se experimentó bárbaramente con prisioneros chinos. Entre 1930 y 1945 la Unidad 731 estaba localizada cerca de Harkin. Al menos 3.000 personas se mataron. Algunos murieron como consecuencia de las investigaciones. Otros fueron ejecutados cuando quedaron tan débiles que no podían continuar. En la Unidad 731 y en otros tantos puntos se hicieron tests con insectos, y todo tipo de gérmenes. Se probaba la resistencia humana al botulismo, ántrax, brucelosis, cólera, disentería, fiebre hemorrágica, sífilis, etcétera. También la resistencia a los rayos X y al congelamiento, etcétera. El ejército norteamericano sabía que esto se estaba haciendo y antes de entrar en conflicto con Japón fueron cómplices, porque consideraban que estaban aportando grandes conocimientos para la humanidad.

### ¿Qué debemos hacer?

Podríamos formular que la responsabilidad moral del médico clínico<sup>(16,17)</sup> cuando investiga, se reduce a cumplir este postulado general, que ahora sintetizamos en una fórmula breve pero que a lo largo de este artículo iremos fundamentando más en detalle:

*“Toda investigación o experimentación implica el examen por un grupo independiente al que investiga, a fin de no engañarse en la evaluación de la adecuación éti-*

*ca del protocolo que piensa llevar a cabo. Por el contrario las prácticas convencionales o las innovaciones terapéuticas que pueden beneficiar a un determinado paciente una vez agotadas las posibilidades terapéuticas convencionales, no requieren el escrutinio de los comités de ética”.*

Para comprender el criterio ético fundamental que está sintetizado en el postulado anterior, debemos ir desgarrando cada una de sus partes.

En primer lugar, es necesario distinguir las llamadas prácticas o innovaciones terapéuticas, de lo que es conducta de investigación o experimental, ya que son sólo éstas últimas las que deben pasar por el examen del comité de ética de investigación:

Entendemos por *práctica médica o psicológica convencional* toda clase de actividad clínica destinada a incrementar el bienestar sanitario de un individuo mediante el diagnóstico o el tratamiento (preventivo o curativo), cuando esto se lleva a cabo con una razonable expectativa de éxito según los patrones rutinarios normalmente aceptados por los especialistas respectivos. El no tener suficiente seguridad de que una determinada técnica va a ser eficaz, o la insuficiente claridad sobre la razón de la eficacia de tal técnica de diagnóstico o tratamiento no la convierte en experimental, puesto que la incertidumbre es inherente a toda práctica de los profesionales de la salud.

El profesional que aplica una práctica convencional entendida en este sentido no está obligado a consultar al comité de investigación: basta con que obtenga el libre consentimiento informado por parte del sujeto que reciba tal práctica.

Un segundo plano de acción que tampoco obliga al profesional a someter su práctica al examen del comité de ética es la llamada *innovación terapéutica*. Debe entenderse a ésta como aquella conducta terapéutica no convencional que busca la mejor solución para un paciente individual, una vez que las terapias ya validadas o convencionales se han mostrado ineficaces; aun cuando, como efecto no buscado de forma directa, su aplicación aumente el conocimiento médico. El Real Decreto español 561/1993<sup>(18)</sup> denomina como “uso compasivo” a lo que hemos denominado “innovación terapéutica” y exige ciertos criterios éticos particulares a fin de diferenciarlo de la práctica médica convencional. Lo hace en los siguientes términos:

“Art.23.1. Se entiende por uso compasivo la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de

uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto”

A diferencia de las dos categorías anteriormente expuestas, cuando el propósito de un determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico no es seguir la mejor solución posible para un determinado paciente sino escoger un curso de acción con el sólo propósito de testar un procedimiento y producir nuevo conocimiento generalizable, éste debe ser considerado como una *investigación* o, al menos, una *“práctica no validada”*.

Por *“investigación”* propiamente tal debería entenderse toda clase de actividad diseñada para aumentar el conocimiento objetivo de la realidad por medio de teorías, principios y relaciones de causalidad, que puedan ser corroboradas, y aceptadas por la observación y la inferencia científica<sup>(19)</sup>. El que beneficie o no a un determinado paciente, no cambia el deber de someter un plan de tal tipo a un comité de investigación a través de un protocolo adecuado.

Es importante recordar que el CIOMS<sup>(20)</sup> incluye en la práctica de investigación con seres humanos no sólo aquella de interés farmacológico, sino también las metodologías de tipo psicológico o social. En ese sentido dice:

*“La investigación en seres humanos comprende lo siguiente:*

*– estudios de un proceso fisiológico, bioquímico o patológico, o de la respuesta a un procedimiento específico— ya sea físico, químico o psicológico— en personas sanas o en pacientes;*

*– ensayos controlados de medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas en grupos más grandes de personas, cuya finalidad sea demostrar una respuesta generalizable específica a esas medidas en una situación de variación biológica individual;*

*– estudios cuya finalidad sea determinar las consecuencias para las personas y comunidades de la adopción de medidas preventivas o terapéuticas específicas; y*

*– estudios pertinentes al comportamiento humano relacionado con la salud en diversas circunstancias y ambientes.*

*La investigación realizada en seres humanos puede emplear la observación o un procedimiento físico, químico o psicológico; puede también generar registros o archivos o hacer registros existentes que contengan información biomédica o de otro tipo acerca de per-*

*sonas que pueden o no ser identificables a partir de esos registros o información”*<sup>(14)</sup>

Queda todavía por definir el concepto *“Experimentación”*. Este significa la manipulación expresa de variables como medio para ver si se produce un determinado efecto o resultado hipotético que luego se sistematiza con carácter de conocimiento generalizado. La experimentación es una parte de toda la investigación. El CIOMS (1991) la define como:

*“un estudio en el cual el investigador altera intencionalmente uno o más factores en situaciones controladas, para estudiar los efectos consecuentes. La forma usual de un experimento epidemiológico es el ensayo controlado por distribución al azar (randomized controlled trial) que se hace para testar un régimen preventivo o terapéutico o procedimiento diagnóstico”*<sup>(9)</sup>

En consecuencia cuando se trata de maniobras diagnósticas y profilácticas que no son convencionales y que no han sido validadas por el reconocimiento de la comunidad científica a partir de investigaciones técnica y éticamente bien realizadas con anterioridad, deberán ser consideradas como prácticas o fármacos no convencionales o en fase de investigación. Es prescriptivo en este caso seguir las condiciones éticas que corresponden a las investigaciones en general y solicitar la aprobación correspondiente de los Comités de Ética.

### **La reflexión ética codificada en textos y declaraciones internacionales**

Hemos comenzado este artículo expresando de forma sintética y breve el postulado ético fundamental de toda investigación científica. Ese deber fundamental de todo investigador de discriminar aquellas prácticas que están ordenadas a producir un nuevo conocimiento científico de forma directa, de aquellas otras que constituyen prácticas clínicas convencionales o innovaciones terapéuticas, a fin de someter a examen del comité independiente a las primeras, es la piedra miliar de la ética de la investigación.

Sin embargo, la reflexión bioética no termina ahí y no basta con ese solo criterio. Es necesario tener en cuenta otros puntos de referencia ética que, tanto los filósofos, los juristas como la comunidad científica, han ido sistematizando desde mediados de este siglo en numerosos documentos internacionales de referencia ética tales como: Nuremberg (1946), Helsinki (1964), Tokio (1975) de la Asociación Mundial de Médicos<sup>(21)</sup>.

Sinteticemos pues los criterios éticos fundamentales que han quedado formulados en el Código de Nuremberg y que siguen siendo prescriptivos para la investigación con seres humanos<sup>(6)</sup>:

□ *Primero:* una clara afirmación de que cualquier inves-

tigación debe tener en cuenta el verdadero consentimiento, es decir, que sea libre la persona que va a ser sometida a la investigación.

- *Segundo*: que no basta con una libre aceptación de la participación en la investigación sino que, además, el que va a ser sometido a ella debe ser adecuadamente informado de qué significa tal investigación.
- *Tercero*: que se trate de una investigación con auténtico beneficio social; es decir, que sirva para el progreso de la medicina y que pueda repercutir en el bien de la humanidad.
- *Cuarto*: que, antes de experimentarse sobre sujetos humanos, debe haber precedido una experimentación con animales de laboratorio.
- *Quinto*: que se puede admitir una investigación siempre que se tenga la seguridad de que no va a causar la muerte, o la incapacidad de la persona sometida a ella.
- *Sexto*: que en toda investigación humana debe preceder una ponderación de cuáles son los previsibles beneficios y riesgos que de ella se pueden seguir. Y únicamente sería legítima aquella investigación en la que se considera que los beneficios superan a los riesgos.
- *Séptimo*: será aceptable toda investigación que se lleve a cabo por científicos calificados
- *Octavo*: se considera éticamente mandatorio garantizar que el sujeto que se somete a una investigación mantenga su libertad para poder retirar su consentimiento y abandonarla.

Después de Nuremberg fue reactualizada la normativa vigente respecto a la investigación con humanos, en la **Declaración de Helsinki** (revisada en Tokio en el año 1975). Debemos decir que este último documento de la Asociación Mundial de Médicos<sup>(21)</sup> está en continuidad completa con el Código de Nuremberg; pero hay algunos aspectos que se agregan como nuevos y son los siguientes:

- *Primero*: la afirmación explícita de que los intereses del individuo deben prevalecer sobre los de la ciencia y los de la humanidad. Por muy relevante que sea la investigación científica, es muy importante decir que no podemos convertir al ser humano en un cobayo de laboratorio, sobre el que se experimenta sin tener en cuenta su libertad y su dignidad humanas.
- *Segundo*: mientras que en el código de Nuremberg no se abordaba el tema de la experimentación en menores de edad o en personas legalmente no competentes, la Declaración de Helsinki asume este punto y reconoce que puede ser legítima la investigación en personas médicamente no competentes (menores de edad o personas que lo sean por problemas psicológicos). En estos casos se afirma que el consentimiento informado que se haga, lo debe dar quien sea el tutor legal del menor de edad.

- *Tercero*: añade la distinción —que no aparecía recogida en Nuremberg— entre investigación clínica y no clínica, según que se realice en personas afectadas por una enfermedad en estudio o no.

Posteriormente, el CIOMS en sus orientaciones de 1982 agrega criterios éticos particulares con respecto a la investigación que se haga en países del Tercer Mundo, investigaciones con niños, discapacitados mentales, madres embarazadas y amamantantes, y con prisioneros<sup>(22)</sup>.

Finalmente las *International Guidelines for ethical review of epidemiological studies* del CIOMS<sup>(19)</sup> plantean un asunto muy importante que no había sido tenido en cuenta hasta este momento: el consentimiento no sólo para los individuos sino para las comunidades, puesto que el daño no sólo repercute en las personas en tanto individuos sino en tanto partes de determinados grupos humanos. Lo mismo puede decirse con respecto a la confidencialidad.

Siguiendo las normativas éticas emanadas de los organismos internacionales que están involucrados en el control de la investigación con seres humanos es que algunos países han legislado al respecto. En ese sentido es interesante —a manera de síntesis de lo que hemos reseñado hasta el momento— transcribir parte del texto de la ley española de 1993 (art.10.1) que, bajo el título: “Respeto a postulados éticos”, hace un resumen de los deberes que deben cumplirse en todos los casos en que se involucran seres humanos en la investigación:

- “1. Todos los ensayos clínicos habrán de contar antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.
2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión.
3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan los principios siguientes: a) los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el ensayo son admisibles; b) el Estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo; c) la importancia de la infor-

*mación buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico” (23)*

### **Responsabilidad ética de los investigadores y comités**

Corresponde que profundicemos aún más en los fundamentos de los criterios éticos antes expuestos por los documentos internacionales, así como en el postulado ético fundamental, a la luz de los tres imperativos éticos básicos de la bioética: principio de respeto por la autonomía de las personas, el derecho a no ser perjudicados arbitrariamente (principio de beneficencia) y el derecho a la equidad en la consideración y respeto.

Desarrollamos ahora los distintos aspectos que tanto investigadores como los miembros de un comité deberían analizar para decidir si una investigación se ajusta a los imperativos éticos y legales.

En los documentos internacionales los requisitos más importantes para que una investigación sea éticamente aceptable son:

1. Si se justifica el propósito de la investigación.
2. Si hay idoneidad de los investigadores.
3. Si se respeta la dignidad, libertad y confidencialidad de la persona humana.
4. Si hay posibilidad de daños mayores al mínimo riesgo.
5. Si se prevé la reparación de daños eventuales.

El tercer aspecto mencionado en la lista anterior es, sin duda, uno de los más importantes a tener en cuenta desde el punto de vista ético. Se relaciona con el *respeto del principio de autonomía y la norma de veracidad*.

El imperativo derivado del principio de autonomía es el derecho de dar el consentimiento válido antes de participar en la investigación. Este debe ser:

1. *Veraz*: el sujeto debe contar con información suficiente en cantidad (en una hoja informativa escrita u oída) y adecuada en calidad (comprensible, etcétera).
2. *Libre*: sin coacción externa o interna es decir:
  - 2.1. Sin que se le exageren –por parte de los investigadores– los beneficios esperables para el conocimiento científico o para su bien individual.
  - 2.2. Sin que el sujeto experimente que el cuidado más esmerado y seguro de su salud está condicionado a su participación en la investigación.
  - 2.3. Sin que el paciente decida presionado por el miedo de que la confianza–lealtad del médico hacia él se modificará por el hecho de abstenerse de participar.
  - 2.4. Sin que se le presione en la decisión ofreciéndosele sumas de dinero
3. *Oportuno*: el sujeto debe tener tiempo suficiente para decidir reflexivamente.
4. *Formal*: el paciente debe dar su consentimiento por escrito.

5. *Interactivo*: debe tener derecho al asesoramiento antes de la decisión final.

Con el fin de que el paciente pueda tener los medios necesarios para recibir la suficiente y adecuada información, nada mejor que proporcionarle una hoja informativa como soporte de la descripción oral. En ella deberían figurar, al menos, los siguientes datos (figura 1):

1. Propósito de la investigación.
2. Naturaleza de los procedimientos; riesgos y beneficios implicados para el individuo y para la sociedad.
3. Declaración de que puede abandonar la experiencia en el momento que desee, sin recibir represalias.
4. Si se trata de un riesgo mayor al mínimo, el paciente debe ser informado, cómo le serán compensados los posibles perjuicios causados.
5. Una invitación a que haga más preguntas.
6. El nombre, dirección y teléfono de los responsables de la investigación.
7. El nombre, dirección y teléfono del comité de ética donde pueda ir a reclamar sus derechos.

Hay ciertos tipos de investigaciones que suscitan el interrogante de si es necesario pedir el consentimiento o de si es posible hacerlo, a causa de dificultades metodológicas o prácticas. Por eso es conveniente señalar cuáles podrían ser las excepciones admisibles éticamente, al deber de solicitar el consentimiento que, no obstante, debe sostenerse siempre como deber a cumplir.

Entre estas excepciones se encontrarían las investigaciones que se llevan a cabo sin que sean intrusivas de la intimidad del sujeto y sin que impliquen ningún riesgo para él. En ese sentido, damos como ejemplo, a las siguientes:

1. Examen de muestras anónimas (por ejemplo, se está probando en el laboratorio una nueva técnica con sangre u orina. Nada obsta a que, después de haber hecho el análisis correspondiente con la técnica probada, se utilice una parte de la muestra para hacer pruebas anexas).
2. Investigaciones basadas en registros médicos sobre los cuales se preserve el anonimato.
3. Investigaciones hechas en el manejo de emergencias inesperadas o no programadas (esos procedimientos no pueden ser investigados si no es de esa forma y en emergencias no se puede pedir el consentimiento).
4. Investigación de comprensión inocua (se trata de saber el tipo de instrucciones más eficaces para determinadas conductas sanitarias, pero si se advierte al individuo, eso queda viciado).
5. Examen de los resultados de un tratamiento (por ejemplo cantidad de comida consumida por los pacientes según tipo, etcétera).

Podría darse el caso, también, en que ciertas investi-

Título del proyecto	
¿Ha leído ud. la hoja informativa sobre la investigación.	Sí___ No___
¿Tuvo oportunidad de hacer preguntas o asesorarse respecto a la investigación?	Sí___ No___
¿Ha recibido respuestas suficientes y adecuadas a sus interrogantes, por parte del equipo que investiga?	Sí___ No___
¿Ha recibido adecuadas informaciones con respecto al estudio que se llevará a cabo?	Sí___ No___
¿Ha hablado con el _____ que es miembro del comité de ética?	Sí___ No___
¿Ud sabe que es libre de abandonar esta investigación en el momento que lo estime conveniente, sin tener que explicar por qué lo hace, y sin sufrir ningún trastorno por eso?	Sí___ No___
¿Está de acuerdo en tomar parte en el estudio arriba señalado?	Sí___ No___
Firma.....	Fecha..... Nombre.....

Figura 1

gaciones intrusivas de la intimidad tienen tales características que, si se pide el consentimiento, se invalida la misma objetividad de lo que se quiere estudiar. Se han dado variadas soluciones a esa dificultad. Citamos entre ellas a las siguientes:

1. Que lo decida un comité de ética independiente, si se debe investigar sin el consentimiento de los pacientes involucrados.
2. Que los sujetos involucrados nombren una persona de su confianza como capaz de dar el consentimiento sustituto. En este caso dicha persona decidiría si participar en esa investigación es riesgosa o no para los intereses del involucrado y protegido.
3. Que los sujetos que participan en la investigación se dividan en dos grupos: unos sabrían el propósito de la investigación luego de ser exhaustivamente informados y serían los que toman la decisión de que los otros miembros del grupo participen en ella; el otro grupo aceptaría no ser informado y confiaría en la decisión ajustada a sus intereses, por parte del grupo que daría el consentimiento.

Pero no basta con que se respete el principio de autonomía mediante el instrumento del consentimiento válido dado por el sujeto involucrado. Desde el punto de vista ético, siempre es posible que los pacientes puedan decidir de forma que sea perjudicial a sus propios intereses y bienestar. De ahí, que el *principio de beneficencia* implica la obligación, por parte de los investigadores y de los co-

mités de ética, de establecer límites a la posibilidad de que personas autónomas acepten riesgos desproporcionados. En ese sentido, un comité de ética en investigación y el equipo de investigadores debe evaluar cada protocolo sopesando si en él:

1. Se respeta la integridad física y emocional de los sujetos de investigación y, en consecuencia, el riesgo no sea superior al mínimo en caso de ser investigación clínica.
2. Se asegura la compensación de daños y hay seguro de riesgo.
3. Se superan ampliamente los beneficios para la sociedad y el individuo sobre los riesgos.
4. La investigación está bien diseñada (metodológicamente) y está llevada a cabo por personas competentes.

Se estima que estamos ante un riesgo "mínimo" cuando la investigación es de tales características que es capaz de causar: 1) aquella tensión o incomodidad que puede experimentarse en la vida diaria (del tipo de un resfrío o de una letargia); 2) una remota posibilidad de muerte (como la que se da cuando se toma un avión).

Por otra parte, se acepta como definición de "bajo riesgo" aquella investigación que es capaz de causar una baja probabilidad de un daño importante

Teniendo en cuenta las definiciones anteriores, como regla general, la investigación que involucre pacientes no debe implicar más que el mínimo riesgo para que sea éticamente aceptable. No obstante, podría señalarse que una excepción a esta regla sería cuando:

1. Hay un beneficio potencial muy grande para un determinado individuo.
2. El sujeto es voluntario sano y entiende bien lo que implica la investigación y desea participar.
3. El riesgo del procedimiento de investigación es pequeño en comparación con los riesgos que ya están implicados con el proceso de la misma enfermedad.
4. La enfermedad en estudio es una enfermedad importante.
5. Hay una gran potencialidad de beneficio en términos del conocimiento adquirible por la investigación.
6. No hay otro medio de obtener tal conocimiento.

Por último, el *imperativo de la equidad* implica que todos los sujetos de investigación deben tener igualdad de trato. Esto implica que la selección de los sujetos que participen debe ser equitativa en cualquier clase social de que se trate y que hay una distribución equitativa de cargas y beneficios.

### Comités de ética en investigación

Habiendo expuesto en los dos títulos anteriores el postulado ético fundamental en la investigación, y los demás

criterios éticos que deberán tenerse en cuenta por parte de los investigadores y de los miembros de los comités de ética, queda ahora desarrollar cuál es la identidad, los cometidos y la organización que debería tener un comité de esta naturaleza. Especialmente si lo pensamos a la luz de nuestra realidad.

### Noción

Podemos definir la naturaleza de un comité de ética de investigación médica como *un grupo pluridisciplinar que se ocupa en el contexto hospitalario de las cuestiones éticas que surgen cuando es necesario tomar decisiones o formular directivas en el ámbito de la investigación clínica*<sup>(23)</sup>.

Se caracteriza por ser un grupo de personas idóneas y responsables que se ocupa de una forma metódica y sistemática en el ámbito hospitalario, de abordar, clarificar y recomendar posibles soluciones apropiadas a las alternativas éticas que surgen cuando es necesario tomar una decisión (clínica u organizativa) que tiene que ver con la investigación con personas.

### Origen y desarrollo

Recordemos brevemente algunos de los grandes hitos en el proceso de desarrollo de los comités de investigación. La declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki (1964) revisada en Tokio (1975) es la primera que propone formalmente en un documento internacional que antes de decidir sobre una experimentación en sujetos humanos se consulte a un comité independiente nombrado para la valoración, comentario y guía del procedimiento experimental.

En Inglaterra la historia de los comités de ética empieza cuando el Royal College of Physicians recomendó en 1967 que las investigaciones clínicas fueran examinadas desde el punto de vista ético<sup>(24)</sup>. En Estados Unidos, los IRB (Institutional Review Board) fueron la primera institucionalización legal con la finalidad de supervisar y controlar los diseños y las prácticas de investigación con seres humanos. Su función se limita al campo de la investigación con sujetos humanos. Consiste en analizar los requisitos éticos de los diseños experimentales (calidad, necesidad, metodología), comprobar si el diseño está de acuerdo con la legislación federal para la obtención de fondos y comprobar si se cumplen los requisitos de consentimiento informado, participación libre, selección igualitaria de sujetos, y ausencia de coacción. La revisión de los diseños experimentales debe ser a la vez inicial y continua, debiéndose informar sobre los resultados tanto al investigador como a la institución. A partir de entonces, numerosos países han ido legislando al respecto<sup>(25,26)</sup>, sin embargo, la legislación española es la más moderna y completa de todas.

En España existen más de una centena de comités de ensayos clínicos acreditados como tales por el Ministerio de Sanidad Español<sup>(27)</sup>. Están inspirados casi totalmente en los IRB de los EE.UU.

### Ubicación

Los diversos países han ido estableciendo criterios de localización de los comités de acuerdo a la realidad sanitaria de cada uno. Por ejemplo, en España, la acreditación de los comités depende de la autoridad sanitaria regional o autonómica\*. Al Ministerio de Salud de toda la nación le corresponde establecer los criterios comunes para la acreditación de estos comités. En la Autonomía de Madrid, estos están ubicados en hospitales terciarios designado para tales efectos (Art. 2). Por otra parte, la ley española prevé la creación de un comité regional (en la comunidad de Madrid) que debe ocuparse de los ensayos clínicos multicéntricos a nivel de todo el Estado español.

En Brasil, la ley correspondiente<sup>(28)</sup> establece que deberán estar ubicados en toda institución que realice investigación con seres humanos. Los brasileños prevén, además, la creación de la Comisión Nacional de Ética en Investigación a la que le compete evaluar protocolos relacionados con ciertas temáticas particulares y ser el tribunal de última instancia cuando hay problemas con los comités regionales u hospitalarios.

### Funciones

Siguiendo la ley española antes citada –que nos parece muy atinada en este punto– podemos decir que un Comité Hospitalario de Ética de Investigación:

“...ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

1. evaluará la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
3. evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de investigación, o en su defecto, a su representante

\* Las “Autonomías” comprenden a una o varias provincias. Estas, a su vez, abarcan territorios geográficos más o menos similares a nuestros “Departamentos”.

legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.

4. Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2.

5. Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

6. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final."

Por su parte, el Consejo Nacional de Salud del Brasil (resolución 196 del 10 de octubre de 1996) <sup>(28)</sup> detalla algunas otras funciones de los Comités, que son complementarias a las que establecen la ley española y que merecen ser destacadas:

- a) La responsabilidad primaria por las decisiones sobre ética de la investigación desarrollada en la institución, de modo de garantizar y resguardar la integridad y los derechos de los voluntarios participantes en las referidas investigaciones.
- f) Recibir de los sujetos de investigación o de cualquier otra parte, denuncias de abusos o notificación de los hechos adversos que puedan alterar el curso normal del estudio, decidiendo por la continuidad, modificación o suspensión de la investigación, debiendo, si es necesario, adecuar el término del consentimiento. Se considera antiética la investigación interrumpida sin justificación aceptada por el comité que la aprobó <sup>(28)</sup>.

#### Conformación

La experiencia española, en este sentido, (Comunidad de Madrid) se caracteriza porque los comités éticos de investigación cuya actuación se desarrolle en él están constituidos por un mínimo de nueve miembros, con el siguiente perfil: un profesional de atención primaria, dos personas no pertenecientes a las profesiones sanitarias, una de las cuales debe ser licenciada en derecho, un farmacéutico de hospital, un farmacólogo clínico, un médico con labor asistencial, un diplomado universitario de enfermería, un miembro del comité de ética asistencial (si existiera), un miembro de la comisión de investigación (si existiera) <sup>(29)</sup>.

Teniendo esta composición, los miembros del comité serán escogidos por la autoridad gerencial de cada centro hospitalario con comités acreditados, entre los profesionales que se hayan postulado voluntariamente

En Brasil, por su parte, la ley respectiva antes citada establece que la composición debe ser de siete miembros <sup>(28)</sup>:

"VII.4. debiendo incluir la participación de profesio-

nales del área de la salud, de las ciencias exactas, sociales y humanas, incluyendo, por ejemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas y, por lo menos, un miembro de la sociedad representan a los usuarios de la institución \*"

#### Medios materiales

La Autonomía de Madrid establece que la institución reservará un lugar apropiado para el comité, con soporte informático, con suficiente reserva de la confidencialidad del material, con apoyo de secretaría, con un cierto fondo para sus gastos de gestión o formación. No dice que deban ser remunerados por la institución, pero prohíbe que puedan recibir dinero alguno por los promotores de la investigación (Art.11).

La resolución brasileña establece que no serán remunerados. En cambio, que sean dispensados de sus responsabilidades usuales en la institución, a fin de poder trabajar para el comité cuando éste lo requiera. Pudiendo, sin embargo, recibir resarcimiento de los gastos efectuados en el transporte, hospedaje o alimentación (Art. VII.10).

#### Nuestra propuesta para el ámbito uruguayo

A la luz de todo lo anterior consideramos que en nuestro país debemos dar los pasos correspondientes <sup>(30,31)</sup> para constituir comités de ética especializados para tomar decisiones en lo que concierne a la justeza ética de las investigaciones que se hagan con seres humanos.

Dadas las características de la organización sanitaria de nuestro país, estimamos que respecto al número y ubicación de los comités, para las investigaciones que son unicéntricas, se deberían conformar comités de investigación al menos en los siguientes ámbitos:

- a. En el Hospital Universitario de Montevideo (para las investigaciones que se lleven a cabo por la Facultad de Medicina.
- b. En el Hospital Pediátrico de Montevideo.
- c. En uno (o más de uno) de los hospitales generales del Ministerio de Salud Pública (MSP) de Montevideo que se ocupen de la investigación hecha en el ámbito de dichos hospitales.
- d. En dos o tres instituciones de asistencia médica privada de Montevideo (escogidas según juicio del Ministerio de Salud Pública) y que se ocupen de toda la investigación hecha en dichas instituciones privadas.
- e. En uno (o más de uno) de los hospitales dependientes del Ministerio de Salud Pública en el interior del país

\* No deja claro la ley brasileña cómo deben integrarse estos miembros. Por un lado, da a entender que es la institución la que debe definir los criterios; por otro, que la mitad de los miembros debe ser escogida por sus pares (Art. VII.9: ?)

- y que se ocupen de evacuar las investigaciones hechas en esos hospitales.
- f. En uno (o más de uno) de los centros hospitalarios dependientes de FEMI y se ocupe de las investigaciones que se hagan en este ámbito privado del interior del país.
  - g. En el Hospital Militar del Uruguay y que se ocupe de toda la investigación que se haga en el Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas (FFAA).
  - h. En el Hospital Policial de Montevideo y que se ocupe de toda la investigación que se realice en el Servicio de Sanidad Policial de Uruguay.

Para las investigaciones multicéntricas (es decir que se realizan simultáneamente en varios lugares) y para establecer patrones uniformes a nivel nacional, en cuanto se refiere a la investigación con seres humanos, consideramos que debe conformarse un Comité Nacional de Ética en Investigación. Este debería estar ubicado en el Ministerio de Salud Pública y ser presidido por un representante del Ministro de Salud Pública.

El Comité Nacional de Ética en Investigación también tendría como cometido, constituirse en "Tribunal de Alzada" en casos de conflicto entre equipos de investigadores y los comités locales de ética.

Respecto a la integración de los comités, para el caso del comité local de ética, proponemos que sus componentes sean:

1. Un miembro médico de la administración de la institución donde está ubicado el comité, que deberá presidirlo.
2. Un farmacólogo clínico o químico farmacéutico.
3. Un médico clínico.
4. Un especialista en ética o bioética.
5. Un abogado o un médico legista.
6. Una enfermera profesional.
7. Un psicólogo o psiquiatra.
8. Un asistente social.
9. Un representante de los usuarios (cuando esto fuese posible instrumentar).

Para el caso del Comité Nacional de Ética en Investigación consideramos que, además de los integrantes mencionados para los comités locales debería incluirse los siguientes miembros:

10. Un representante de la Facultad de Medicina (cátedra de Farmacología Clínica).
11. Un representante de los comités de ética de los centros dependientes del MSP.
12. Un representante de los comités de ética de los centros privados de asistencia médica de Montevideo.
13. Un representante de los comités de ética de los centros dependientes de FEMI.

14. Un representante de los comités de ética de los centros dependientes de FFAA.
15. Un representante de los comités de ética de los centros dependientes de Sanidad Policial.

La nominación de las personas integrantes del comité debería hacerse por parte de cada una de las instituciones mencionadas arriba, en cuyos ámbitos han de funcionar dichos comités, luego de haber hecho una convocatoria pública para que todo el personal de la salud de dichas instituciones puedan proponer por escrito los posibles candidatos (junto a sus currículum) a las administraciones respectivas.

El nombramiento final de los miembros del comité debería estar a cargo del Ministerio de Salud Pública, una vez que reciba la lista de hasta tres candidatos por tipo de integrante (por ejemplo, tres podrían ser los nominados como para integrante médico, tres los nominados para asistente social, etcétera). El Ministerio de Salud Pública debería decidir los integrantes del comité teniendo en cuenta los currículum de los candidatos nominados por las instituciones respectivas. El nombramiento sería por un período de dos años.

#### *Infraestructura material*

Cada institución quedaría a cargo de proveer de los elementos necesarios para el funcionamiento de los comités. Los miembros del comité no percibirían nada a cambio por su tarea, que sería completamente voluntaria, salvo que les implicase algún tipo de gasto. En ese caso, se les daría el viático correspondiente.

#### **Comentario final**

Hemos analizado en este artículo algunos datos de la historia de la investigación científica y algunos de los grandes problemas éticos suscitados por los procedimientos utilizados. Hemos formulado los criterios éticos fundamentales que se han ido decantando a lo largo de este siglo en torno a la obligatoriedad de respetar la libertad y la dignidad de las personas humanas involucradas en las investigaciones. Por último hemos retomado la experiencia de otros países en cuanto a la forma de conformar y organizar los comités de ética de investigación y terminamos planteando nuestra propia propuesta a la luz de la realidad sanitaria uruguaya.

Finalmente queda por agregar que consideramos necesario legislar al respecto a fin de que estas propuestas queden eficazmente garantizadas.

#### **Summary**

An exposal is advanced on certain data regarding the history of scientific investigation and some of the major ethical problems arising from the investigation procedures employed. A formulation is posed of fundamental ethical problems that have been materialized along this century

about the need to respect the freedom and dignity of human beings involved in the foregoing investigation. Lastly the experience is taken up from other countries as regards the manner of shaping and organizing the Committees on Ethics of Investigation. The authors end up suggesting a proposal of their own in the light of Uruguayan Health reality.

### Résumé

On présente quelques renseignements au sujet de l'histoire de l'investigation scientifique et quelques problèmes éthiques importants suscités à partir des processus d'investigation utilisés.

On parle du besoin de respecter la liberté et la dignité des gens qui participent dans ces investigations, et des critères qui ont été développés tout au long du siècle.

On refrend l'expérience d'autres pays dans la conformation et organisation des comités d'éthique d'investigation.

Les auteurs proposent finalement leur point de vue adapté à la réalité dans la santé uruguayenne.

### Bibliografía

1. Beecher HK. Research and the Individual: Human Studies. Boston: Little Brown, 1970.
2. Howard-Jones N. Human experimentation in historical and ethical perspectives. In: Council for International Organizations of Medical Sciences. Human Experimentation and medical ethics. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1982: 453-95.
3. Pappworth MH. Human Guinea Pigs. Boston: Beacon, 1968.
4. Gracia D. Investigación clínica. In: Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Buho, 1998: 105.
5. Gafo J. La experimentación humana. In: Gafo J. Ética y Legislación en Enfermería. Madrid: Universita, 1994: 207-31.
6. Gafo J. Experimentación con seres humanos, Conferencia pronunciada en la Universidad Católica del Uruguay el 15 de mayo de 1989. Transcripción de la grabación magnetofónica disponible en el Centro de Documentación de Ética de la Universidad Católica del Uruguay. Montevideo: UCUDAL, 1989.
7. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the Physiology of Digestion. Plattsburg: FP Allen, 1833.
8. Caplan AC. Twenty years after: The Legacy of the Tuskegee Syphilis study. When Evil Intrudes Hasting Center Report 1992; 22: 6-15.
9. Beecher HK. Ethics and clinical Research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
10. Grodin MA, Glantz LH. Children as research subjects, science, ethics & law. New York: Oxford University, 1994: 23.
11. Gracia D. Investigación clínica. In: Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Buho, 1998: 77-110.
12. Kieffer GH. Experimentación humana. In: Kieffer GH. Bioética, Madrid: Alhambra, 1983: 261-89.
13. Calvo JM. Hiroshima en el Oeste, Bogotá: Diario Ocho Columnas del 25 febrero de 1994: 4.
14. Levine RJ. Experimentación Humana. Curso de Extensión Iberoamericana de Bioética. Conferencia del 29 de mayo de 1992. Washington: Kennedy Institute of Ethics, 1992.
15. Reich W. Artículo "Research: history". In: Encyclopedia of Bioethics. New York: Wilkins, 1995 (vol.4).
16. Spece RG, Shimm DS, Buchanan AE. Conflicts of Interest in Clinical Practice and research. New York: Oxford University, 1996.
17. Cheney D. Ethical issues in Research. Frederick: University Publishing Group, 1993.
18. España. Real Decreto 561/1993 del 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado 13 may 1993 (114): 14348-64.
19. Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS, 1993: 12.
20. Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos, Ginebra: CIOMS, 1991.
21. Asociación Mundial de Médicos/Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki. In: La ética médica. Normas, códigos y declaraciones internacionales (2a. ed). Montevideo: SMU, 1989: 27-34.
22. Council for International Organizations of Medical Sciences. Proposed International Guidelines for biomedical research involving human subjects. In: Council for International Organizations of Medical Sciences. Human experimentation and medical ethics (XV CIOMS Round Table Conference). Ginebra: CIOMS, 1982.
23. Reich W. Perché i comitati di etica? Una valutazione dei diversi modelli. In: Spinsanti et al. I comitati di etica in ospedale. Roma: Paoline, 1988: 19.
24. Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects. London: Royal College of Physicians of London, 1990.
25. Francia. Loi du 20 decembre 1988. La protection des personnes qui se pretent à des recherches biomédicales, Journal Officiel 22 decembre 1988.
26. Francia. Decret n1 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n1 88-1138 du 20 decembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat, Journal Officiel 19 sep 1990: 11862-8.
27. España. Ley 25/1990 del 20 de diciembre, Del Medicamento. Boletín Oficial del Estado.
28. Brasil. Conselho Nacional de Saúde, Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolución 196 del 10 de octubre de 1996 del Conselho Nacional de Saúde, 1996.
29. España. Consejo de Gobierno de la Autonomía de Madrid. Decreto 39/1994 del 28 de abril, por el que se regulan las competencias de la Comunidad e Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos, Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid 16 may 1994 (114): 4-11.
30. AAVV, Conclusiones del Taller del 2o encuentro de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios, referente a la "Reglamentación para la protección de las personas que participan en la investigación biofarmacéutica y biomédica", Montevideo: manuscrito, 1996.
31. MERCOSUR, Grupo Mercado Común, Guía de Buenas prácticas de investigación de farmacología clínica, Resolución N1 /96, Mercosul/SGT3 Acta No 4 de los Coordinadores Nacionales del SGT 3 /96, GMC, 1996.