

Ronda clínica y epidemiológica

La Investigación Clínica y los Comités de Bioética

Oscar Osío Uribe¹

En el año de 1932 el doctor Taliaferro Clark dirigía un equipo de investigadores médicos estadounidenses que diseñaban un estudio de casos y controles para determinar cuáles eran la evolución de una enfermedad de transmisión sexual –la sífilis– y sus repercusiones sobre la salud y la longevidad de los pacientes de una comunidad negra. El ensayo clínico suponía un período de observación de 6 a 8 meses, antes de darles el tratamiento médico recomendado para la época (*Salvarsán*[®], nombre comercial de la arsfenamina, lo mismo que pomadas con mercurio y bismuto). Los 400 enfermos (“casos”) y las 200 personas sanas (“controles”) fueron atraídos al estudio clínico mediante eufemismos, por ejemplo, diciéndoles que la enfermedad que tenían los primeros era “mala sangre” (*bad blood*) sin mencionar, en ningún caso, la palabra “sífilis”. Les ofrecieron procedimientos diagnósticos como punciones lumbares llamándolos “tratamientos especiales gratuitos”. Para hacer evidente la mala fe de los investigadores uno de ellos felicitaba al médico que había escrito el consentimiento informado por su «estilo para escribir cartas tramposas a los negros». El estudio también les exigía a los enfermos someterse a la autopsia tras su muerte, so pena de no recibir el seguro que cubría los gastos del sepelio. Ocurrieron cambios en la dirección del estudio clínico que posibilitaron prolongar la observación, inicialmente programada para un semestre, transformándola en un seguimiento de la evolución natural de la enfermedad durante 40 años. Las cuatro décadas de observación continuaron pese a que en 1947 se había formulado el *Código de Nuremberg* para proteger los derechos de los sujetos sometidos a ensayos clínicos y en 1964 se había publicado la primera versión de la *Declaración de Helsinki* que establecía el respeto por el individuo como el principio básico de la investigación clínica, lo mismo que el derecho de los enfermos a tomar decisiones informadas. El ensayo clínico abarcó los 25 años en que ya se conocía la penicilina como un tratamiento exitoso para la sífilis. A muchos enfermos se les negó intencionalmente este antibiótico y a algunos se los engañó administrándoles placebos para que los médicos pudieran observar la fatal progresión de la enfermedad. Al final del estudio, solo 74 enfermos estaban vivos, 28 habían muerto de sífilis, 100 más habían fallecido de complicaciones relacionadas con la enfermedad, 40 esposas de los sujetos habían resultado contagiadas y 19 niños habían nacido con sífilis congénita.

La noticia acerca de este experimento no terapéutico en seres humanos, el más largo de la historia de la medicina, apareció por primera vez en el periódico *Washington Star* el 25 de julio de 1972, y al día siguiente fue portada del *New York Times*. Como consecuencia de la enérgica protesta pública, un grupo consultor conceptuó en 1972 que el estudio no tenía justificación médica y ordenó finalizarlo. Como parte de un acuerdo establecido en un juicio de acción popular iniciado por la *Asociación Nacional para el Avance de la Gente de Color*, se compensó a los participantes supervivientes y a

¹ Especialista en Medicina Interna, Magíster en Epidemiología Clínica, Director de la Corporación Académica de Patologías Tropicales, Presidente del Comité de Bioética, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
cpt_udea@yahoo.com

sus familiares que habían sido infectados como consecuencia del estudio, con nueve millones de dólares y la promesa de tratamiento médico gratuito. En 1974, parte del *Acta Nacional de Investigación* se convirtió en ley, creando una comisión para que estudiara y regulara la investigación hecha en seres humanos. El 16 de mayo de 1997, con la presencia en la Casa Blanca de cinco de los ocho supervivientes, el presidente Bill Clinton pidió de manera formal disculpas a los participantes en el experimento Tuskegee; estas fueron sus palabras: “No se puede deshacer lo que ya está hecho, pero podemos acabar con el silencio... Podemos dejar de mirar hacia otro lado. Podemos mirarnos a los ojos y finalmente decir de parte del pueblo americano, que lo que hizo el Gobierno americano fue vergonzoso y que lo siento”. Uno de los investigadores del estudio Tuskegee defendió la ética de esta investigación clínica diciendo: “La situación de los hombres no justifica el debate ético. Ellos eran sujetos, no pacientes; eran material clínico, no gente enferma”. Como una prueba adicional del interés científico que animaba a los investigadores mencionó que el estudio Tuskegee había permitido publicar 13 artículos en revistas médicas.¹

La historia de la humanidad muestra algunos ejemplos de graves transgresiones a la ética cometidas con seres humanos bajo el pretexto de obtener conocimiento y la constatación de estas dio origen en el siglo XX al surgimiento de la ética para la investigación en seres humanos. La libertad de investigación en las ciencias es parte de la capacidad creadora del hombre y está consagrada como derecho en la *Declaración Americana de los Derechos y Deberes del Hombre*, aprobada en 1948 en la *Novena Conferencia Internacional Americana*, celebrada en Bogotá. Ha sido regulada junto con las libertades de opinión, expresión y difusión del pensamiento a través de cualquier medio.²

¿Como conciliar entonces los derechos de los investigadores a la libre investigación con los deberes que se adquieren con los sujetos participantes en un estudio clínico?

El estudio Tuskegee es el prototipo de una investigación clínica no ética llevada a cabo en una población pobre, iletrada y sujeta a discriminación racial, que generó como reacción de defensa social el desarrollo de normas y de regulaciones bioéticas en todo el mundo. Dicho estudio evidenció que no era suficiente con regular la investigación con códigos deontológicos (deontología es

la ciencia o el tratado de los deberes) y con declaraciones como la de Helsinki, y que existe la necesidad de crear un cuerpo de normas mínimas de conducta mediante la acción legislativa. Con este objetivo, en 1974, el Congreso estadounidense creó una comisión para abordar el problema de la experimentación con sujetos humanos, formada no solo por médicos, sino también por filósofos, juristas, teólogos, sociólogos, etc., que cuatro años más tarde dio a conocer sus conclusiones en el llamado *Informe Belmont*. En este informe aparecieron por primera vez los que, posteriormente, iban a ser conocidos en todo el mundo como los *Principios Bioéticos* (todos ellos conculcados en la investigación Tuskegee); son los siguientes:

No maleficencia: establece el deber de los investigadores de no hacer daño, aun cuando el sujeto participante en la investigación lo solicite expresamente. Es el principio de más categoría moral desde la época hipocrática, nace del *primum non nocere*, o sea, “lo primero es no hacer daño”.

Justicia: exige que los beneficios y eventuales perjuicios de una investigación se distribuyan de manera equitativa y justa sin distinciones de raza, sexo, edad, clase social o motivos de tipo político o religioso.

Beneficencia: corresponde a la obligación que tienen los investigadores de proteger a las personas participantes de cualquier daño, mejorando los beneficios potenciales de la investigación y disminuyendo sus posibles riesgos.

Autonomía: define el derecho de toda persona a decidir por sí misma en todas las materias que la afecten de una u otra manera, con conocimiento de causa y sin coacción de ningún tipo. Determina también el correspondiente deber que tiene cada uno de respetar la autonomía de los demás.

Respeto: se refiere al reconocimiento de la dignidad personal y la autonomía de los individuos, con especial protección de aquellas personas que tienen disminuida la autodeterminación.

Con posterioridad al *Informe Belmont* aparecieron los lineamientos para las *Buenas Prácticas Clínicas*, de la *Organización Mundial de la Salud* y del *Comité Internacional de Armonización (OMS/ICH)* de 1996 y los *Lineamientos Operativos para los Comités de Ética en Investigación Biomédica*, de la OMS del año 2000. Los informes, declaraciones y lineamientos de las buenas

prácticas clínicas en la investigación con seres humanos han sido adoptados en mayor o menor medida por los comités de bioética que funcionan en los diferentes centros investigativos del mundo. En Colombia, los comités de bioética para la investigación se rigieron inicialmente por la resolución 8430 de 1993, expedida por el *Ministerio Nacional de Salud*. En los 94 artículos de la resolución se establecieron las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud determinando, en su artículo tercero, que los comités que respaldan las investigaciones médicas en seres humanos deben elaborar un manual de procedimientos que les confiera transparencia a sus actuaciones y respalde sus decisiones. En junio de 2008 el *Ministerio de la Protección Social* y el *Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA) de Colombia expidieron la resolución 2378, reglamentaria de las *Buenas Prácticas Clínicas* para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. En sus once artículos se establecieron 56 exigencias que deben incorporar a su operación los comités de bioética de todas las instituciones que investigan en el campo farmacológico, estableciendo un plazo hasta junio de 2010 para que ellas se cumplan. Una primera versión del manual operativo para los comités de bioética que cumple todos los requisitos del INVIMA se encuentra disponible en la página web de la *Sede de Investigación Universitaria* de la *Universidad de Antioquia* <http://siu.udea.edu.co/intrasiu/index.php?>, con la ruta: comités internos, comité de bioética, bioética en humanos, biblioteca.

Una breve ronda informativa acerca de la manera como están funcionando los comités de bioética en algunas partes del mundo es la siguiente:

1. En nueve comités de bioética de hospitales de Noruega se estudió su composición, la manera como deliberan y los mecanismos de toma de decisiones. Observaron que el contenido de las discusiones éticas y las conclusiones variaban ampliamente de uno a otro comité y parecían depender mucho de la interpretación de sus miembros, de su experiencia y conocimientos. Además, establecieron que en los comités se descuidaban frecuentemente aspectos importantes de la discusión ética clínica, cuando había ayudas pedagógicas tan elementales como un pizarrón ya que así las deliberaciones tendían a ser más sistemáticas y transparentes. Se recomendó por
2. parte de los investigadores dotar a los comités de una mayor transparencia en sus mecanismos de decisión, regular su composición (en todos había un franco predominio de médicos y enfermeras, con una mínima presencia de personas con formación en ética, estas últimas casi siempre desconocedoras del medio hospitalario) y dar a sus miembros un mayor entrenamiento y capacitación en la deliberación ética.³
2. Mediante una encuesta efectuada en 18 países africanos se estudiaron la composición de los comités de bioética, el entrenamiento de sus miembros y la independencia para tomar decisiones. Se halló que casi todos los comités de bioética están basados en funcionarios del propio instituto o de la universidad donde tiene su asiento el comité; el número de integrantes oscilaba entre 3 y 23, con un promedio de 9 a 14; 132 de 345 integrantes informaron que no tenían ninguna formación en el campo ético y tan solo 48 de los 345 miembros encuestados habían tenido un entrenamiento mayor de una semana. Las necesidades de capacitación que ellos más detectaban estaban en los siguientes campos: diseño de los estudios, riesgos potenciales de la investigación de una vacuna para la malaria, seguimiento de las fases I, II y III de las investigaciones, supervisión y vigilancia de los proyectos investigativos, interpretación de los estudios preclínicos, uso de placebos en los ensayos controlados y asesorías en la comprensión del consentimiento informado.⁴
3. En un artículo originado en un país vecino a Colombia se señalaba: “Perú cuenta ahora con un *Reglamento de Ensayos Clínicos* con altos estándares de protección para los participantes de una investigación clínica. Perú está preparado para el reto de la globalización de la investigación, es decir, ha sentado las bases éticas, administrativas y científicas para la realización de investigaciones con patrocinadores locales e internacionales, y que guardan relación con las regulaciones internacionales”. En otra parte del artículo se lee: “Es importante crear espacios de consulta, de diálogo, de sana discrepancia y de propuesta. También, poner a disposición reglamentos claros, viables, factibles, actuales, justos para todos los involucrados y que no posterguen o discriminen a la comunidad y su diversidad intercultural”.⁵

4. Hace un año la doctora Sotomayor escribía⁹ que en Chile la historia no daba cuenta de hechos repudiables realizados por investigadores, tal vez porque la investigación científica se desarrollaba tradicionalmente en el seno de universidades y en los últimos años se había hecho en centros e institutos de investigación. Aun cuando originalmente la *Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica* (CONICYT) no consideraba la revisión ética de los protocolos de investigación, a partir de 1991 fue incorporando gradualmente recomendaciones y exigencias en tal sentido, aplicables a los concursos que convocaba. En los formularios de presentación de proyectos para financiar hacía la sugerencia de someterlos previamente a la aprobación del Comité de Ética de su institución; en caso contrario, el *Fondo Nacional de Desarrollo Científico* (FONDECYT) se reservaba el derecho de enviarlos en consulta a la instancia que estimare conveniente. Más adelante, en 1993 y 1996, exigió una declaración de la institución patrocinadora que cuidara la dimensión ética de los proyectos; de no incluirla, la propuesta era eliminada. En 1999 exigió un documento de consentimiento informado para los participantes; en 2001 exigió un informe de aprobación del Comité de Ética de la institución patrocinante, exigencia que en 2005 hizo extensiva a cada una de las instituciones involucradas. En 2005, FONDECYT creó la *Comisión Asesora de Ética y Bioética* con las siguientes funciones: “Elaborar documentos propios sobre aspectos bioéticos que apoyen a los investigadores en la elaboración de sus proyectos de investigación; disponer de información bioética (incluyendo material *online*) para apoyar a los investigadores; elaborar flujogramas de seguimiento de las normas bioéticas para los proyectos FONDECYT que lo requieran y asesorar a los Comités de FONDECYT que soliciten apoyo en aspectos bioéticos”.
5. Un artículo reciente⁶ informa de las fallas en las que incurrieron más frecuentemente los investigadores del Distrito Federal brasileño cuando sometieron sus protocolos investigativos a revisión por el comité: en la claridad y en la libertad para los pacientes en el consentimiento informado (30%), en aspectos alusivos a la información de la hoja de vida del investigador principal (25%), en la metodología para seguir en la investigación en aspectos tales como el tipo de

estudio, los criterios de inclusión y exclusión, la conformación de grupos, el análisis de datos (20%) y en aspectos relacionados con el presupuesto de la investigación (12%).

En años recientes ha adquirido gran importancia en los comités editoriales de las revistas médicas, al publicar una investigación clínica, hacer mención explícita de sus aspectos éticos. Una investigación reciente⁷ revisó 989 publicaciones hechas durante el año 2006 en nueve revistas médicas especializadas en cuanto a los métodos seguidos para informar las implicaciones éticas de las investigaciones epidemiológicas. Se evaluaron aspectos tales como si hubo un comité revisor ético independiente que avalara el proyecto investigativo (65,1% de las investigaciones fueron aprobadas por un comité de bioética, 26% de las publicaciones no hicieron referencia alguna a este aspecto, 7,2% fueron avaladas por un comité innominado, 1% declararon que no era necesario el aval de un comité y 0,7% fueron eximidas del aval por un comité de bioética); se preguntaron cuál fue el proceso seguido para informar el consentimiento informado (63,3% de las investigaciones mencionaron específicamente el consentimiento informado, 25,9% de las veces obtenido por escrito, 6,1% obtenido de manera verbal; el restante porcentaje por consentimiento grupal o comunitario; en ninguna de las investigaciones se hizo una prueba de comprensión de lo consentido por los pacientes); se investigó si los participantes habían sido compensados (91,4% de los artículos publicados no hicieron ninguna mención de este aspecto y en 8,2% de las investigaciones dieron atención médica gratuita o dinero, regalos u otras compensaciones y 0,4 no compensaron a los participantes) en cuanto al informe de quién patrocinó el proyecto investigativo objeto de publicación, 84% de las publicaciones informaban que no habían tenido ninguna fuente de financiación, 15,8% no hacían mención alguna de la fuente económica y 0,2 decían no haber tenido ningún patrocinador; la evaluación acerca de si alguno de los investigadores había expuesto algún conflicto de interés potencial reveló que 56,7% de las veces la publicación no había mencionado el tema de los conflictos de interés, 39,6% de los investigadores habían declarado que no tenían ningún tipo de intereses en conflicto y el 3,7% de los investigadores habían expuesto algún tipo de intereses en competencia.

El tema de la declaración de los conflictos de interés financieros y económicos fue objeto reciente de atención del editor en jefe de una prestigiosa revista médica inglesa y todas las revistas que pertenecen al *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas* (ICMJE por su sigla en inglés) dieron a conocer simultáneamente el formato único para la declaración de los vínculos económicos y financieros de los autores de una investigación.⁸

Los editores de revistas médicas consideran que la información alusiva a los vínculos o relaciones financieras entre los autores de una investigación médica y las empresas comerciales que puedan estar interesadas en la información contenida en el artículo publicado ayudan a sus lectores a la mejor comprensión de lo publicado. El formato puede bajarse libremente del sitio www.icmje.org/coi_disclosure.pdf y contiene información fácil de llenar acerca de cuatro aspectos básicos: los dos primeros tienen que ver con las relaciones existentes entre los autores de una investigación y las siguientes categorías de empresas: 1. Empresas comerciales que patrocinaron el trabajo investigativo que permitió escribir el informe enviado a la revista para su publicación. 2. Empresas comerciales que pudieran tener un interés general en el área de conocimiento relacionada con el manuscrito enviado para publicar y que se hubiesen relacionado con los autores del artículo en los últimos 36 meses. Los otros dos se refieren a los nexos, así: 3. Nexos financieros similares a los anteriores que involucren a la esposa o a los hijos de los autores de la investigación. 4. Nexos de tipo no financiero o económico que puedan ser importantes en relación con el artículo enviado para publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm> Consultado el 14 de noviembre de 2009.
2. Sotomayor MA. Regulación de la investigación biomédica en Chile. *Acta Bioethica* 2008; 14: 79-89.
3. Pedersen R, Akre V, Forde R. What is happening during case deliberations in clinical ethics committees? A pilot study. *J Med Ethics* 2009; 35: 147-152.
4. Nyika A, Kilama W, Chilengi R, Tangwa G, Tindana P, Ndebele P, et al. Composition, training needs and independence of ethics review committees across Africa: are the gate-keepers rising to the emerging challenges? *J Med Ethics* 2009; 35: 189-195.
5. Muñoz A. Regulación de la investigación clínica y comités de ética en Perú: Crónica de cambios. *Acta Bioética* 2008; 14: 193-199.
6. Novaes MR, Guilhem D, Lolas F. Dez anos de experiencia do Comité de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. *Acta bioethica* 2008; 14: 185-192.
7. Jacobsen KH. Reporting of ethics-related methods in epidemiological research. *J Med Ethics* 2009; 35: 262-267.
8. Drazen JM, Van Der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *JAMA*. 2010;303(1):(doi:10.1001/jama.2009.1542). Disponible en <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/extract/2009.1542v1> [Acceso octubre 21 de 2009]

