

## TRABAJOS DE REVISIÓN

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

# ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CON POBLACIONES ESPECIALES

*Lic. Carmen Elena Viada González, Lic. Clara Ballagas Flores y Lic. Yasmín Blanco López*

### RESUMEN

El enfoque ético de la ciencia y la fundamentación humanista del trabajo científico conduce a la necesidad de elaborar una ética adecuada en la investigación con seres humanos y en particular en poblaciones especiales. Con el objetivo de delimitar las normas morales a tener en cuenta en investigaciones en niños, ancianos y mujeres embarazadas o en período de lactancia, se realizó un análisis de fuentes importantes y actualizadas de la literatura internacional. Se ofrecieron algunas recomendaciones y precauciones a seguir en investigaciones con este tipo de población.

*DeCS:* ETICA MEDICA; PRINCIPIOS MORALES; ENSAYOS CLINICOS, INVESTIGACION.

Dentro de la ética médica hay que prestar singular interés a las investigaciones en poblaciones especiales: niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, y ancianos, entre otros, pues cada uno tiene sus particularidades; por ejemplo: en niños, el consentimiento informado tiene una connotación especial, pues hay que pedirle autorización al padre o tutor legal, esto se justifica por el hecho de que las investigaciones con adultos no son fácilmente extrapolables a los niños; en mujeres embarazadas hay altos riesgos de toxicidad que las pueden afectar a ellas o al feto; y en ancianos se presentan dificultades en el cumplimiento del tratamiento de manera ambulatoria, por problemas de la memoria.

Parece lógico entonces, plantear la condición que debe ser cumplida para que una investigación clínica se considere ética, esta se refiere a la duda razonable en la relación beneficio/riesgo, a tener en cuenta en cada uno de los tratamientos evaluados; de igual forma se deberá tener presente la existencia de una serie de bases legales y éticas, como son, entre otras el Código de Nuremberg, elaborado a partir de las Actas del Tribunal Internacional de Nuremberg (1947). Los principios implícitos en el Código de Nuremberg fueron ampliados en la Declaración de Helsinki y el Informe Belmont. *La National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Behavioral Research*, nombrada

por el Congreso de EE.UU., culminó sus trabajos en 1978 con este último documento. Es en este texto donde por primera vez se integran en un sistema los principios de beneficencia, autonomía y justicia, los cuales quedaban complementados con los procedimientos para hacerlos efectivos: ponderación del riesgo-beneficio, consentimiento informado y selección equitativa de las muestras de personas sometidas a investigación. A finales de la década de los años 70, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el CIOMS evaluaron las circunstancias especiales en que fueron emitidos el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki, por lo que en 1982 fue publicada la Propuesta de Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas en Sujetos Humanos. Tras un largo proceso de divulgación, análisis y aplicación en más de 150 países, fueron corregidas, modificadas, reelaboradas y presentadas a la Conferencia del CIOMS, celebrada en Ginebra en 1992, donde fueron aprobadas definitivamente y ratificadas, en 1993, por el Comité Ejecutivo del CIOMS.<sup>1</sup>

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de fuentes actuales y otras, aunque menos actuales, de gran interés para el tema tratado.

## **INVESTIGACIONES EN NIÑOS**

El dilema que se establece ante la necesidad de realizar estudios en poblaciones infantiles es bien conocido, en ningún caso deben utilizarse niños para investigaciones que pueden hacerse con adultos. En muchos casos los resultados obtenidos en investigaciones con adultos no son extrapolables a niños y jóvenes, o algunas enfermedades importantes de la infancia son prácticamente incompatibles con la supervivencia en la edad adulta; en otros casos, los niños de corta edad son muy vulnerables a ciertas

entidades que la población adulta tolera mejor. A pesar de las ventajas que pueda ofrecer determinada investigación clínica para verificar o comprobar la validez de un tratamiento, resulta inevitable que cualquiera de los sujetos (niños) pueda sufrir algún daño como consecuencia de su participación en el estudio, aun cuando sus resultados sean beneficiosos para la comunidad. Es probable que el tratamiento de dichas afecciones solo mejore cuando se realicen investigaciones oportunas y adecuadas en la población expuesta. Hay algo bien establecido al respecto, incluso en el caso de medicamentos o vacunas con indicación precisa para niños; antes de someter el producto a investigación en infantes, debe estar muy avanzada la comprobación de la seguridad y eficacia en los estudios con adultos.<sup>2,3</sup>

En los estudios en niños, debe existir una posición de negativa ante cualquier intervención que implique un riesgo previsible para la salud o la posibilidad de trastornos psicológicos, molestias físicas o dolores no razonables. Debe tenerse en cuenta que el uso de cualquier intervención invasiva, la exposición a radiaciones o cualquier otra manipulación cruenta también tiene que estar plenamente justificada.<sup>4,5</sup>

El consentimiento informado del paciente (niño) es indispensable, y para su obtención se requiere de una buena comunicación e información a los padres o tutores legales, así como al enfermo para la participación en el estudio (con la excepción de los estudios donde se comparan 2 tratamientos de urgencia). Se plantea con firmeza la inclusión del consentimiento expreso del niño, en los casos en que sea posible.

## **PARTICULARIDADES DE LOS ENSAYOS EN PEDIATRÍA**

### *Retardo de la evaluación de medicamentos*

Las razones del retardo de las evaluaciones de medicamentos en los niños son de

una parte la débil motivación de las firmas farmacéuticas para una marcha modesta y de otra parte las dificultades indiscutibles inherentes a esta clase de edad. Estas dificultades son de orden ético, técnico y afectivo. Los pediatras no deben ignorar que fuera de ciertas clases de medicamentos bien evaluados, su prescripción no puede ser extrapolada a partir de los datos de adultos. Los datos obtenidos en los adultos no son directamente extrapolables por las razones siguientes: la farmacocinética del adulto es diferente de la del prematuro, del recién nacido a término, de los niños de pecho y de los niños en general. Los efectos indeseables específicos en el niño, como la toxicidad ósea de las quinolonas de la segunda generación o el síndrome *grey-baby* del cloranfenicol, sugieren que las respuestas farmacodinámicas son diferentes en los niños con respecto de sus padres. En conclusión, existen enfermedades exclusivas de la pediatría (neonatología, enfermedad del desarrollo) donde los tratamientos no pueden ser evaluados a no ser en este tipo de edad.<sup>6</sup>

#### *La reticencia de pediatras a los ensayos clínicos*

Se explica por los tabúes que representan las palabras "ensayo", "comparación", "placebo", pero sobre todo por los problemas éticos mal resueltos en esta edad. La exigencia ética requiere que todo medicamento que será pronto o tardíamente administrado a los niños, no puede estar sin una evaluación rigurosa de su eficacia y de su seguridad de empleo. A menudo es difícil conciliar los principios éticos y aquellos que responden a una metodología rigurosa. Estos principios éticos ya definidos en 1979 por P. Royer son: el consentimiento informado, la seguridad probable, la utili-

dad potencial personal y la calidad del ensayo. La ley francesa Huriet-Sérusclat (20 de diciembre de 1988) para la protección de los sujetos que participan en una investigación biomédica, aporta las precisiones siguientes:

- Reconoce la necesidad de ensayos sin finalidad terapéutica directa en los niños.
- Exige el consentimiento informado oral y escrito, que es difícil de aceptar *a priori* por la pareja padre-médico, por la comodidad para la realización práctica del ensayo, este es demandado por el padre o tutor legal del niño hasta la edad de 7 años o más. La opinión del niño se solicita igualmente y se respeta su rechazo de participar.<sup>7</sup>
- Plantea que la utilización del placebo (producto similar al medicamento en estudio pero sin principio activo) es ética si se necesita por razones metodológicas, es decir, el placebo se acepta por los padres cuando están presentes o bien explicadas algunas de las situaciones siguientes: enfermedad a remisión o exacerbación espontánea frecuente, cuando el estado del niño no pelagra de deteriorarse, y cuando no existe terapéutica eficaz de referencia.<sup>8</sup>
- Prohíbe la remuneración de los padres y del niño.
- Plantea que los criterios de buena metodología o buenas prácticas clínicas se aplican sin restricción a los ensayos de medicamentos o equipos en pediatría.<sup>9</sup>
- Propone el desarrollo de parámetros de evaluación adaptados a la edad y a enfermedades como *son láminas de dolor* para los niños de menos de 5 años o *puntaje de insuficiencia cardíaca* en los niños de pecho. Los ensayos no son aceptados con frecuencia por la falta de parámetros de evaluación válidos.
- Expone que el desarrollo de formas galénicas adaptadas al niño es la otra

necesidad en la cual las firmas farmacéuticas comienzan a tomar conciencia.

- Plantea que la minimización del sufrimiento y de los problemas escolares, familiares y afectivos, engendrados por los ensayos terapéuticos se logra con la utilización de dosis obtenidas por métodos no invasivos (orina, saliva, etc.).
- Confirma que es necesario la formación de investigadores que comprendan la complicación de las investigaciones en pediatría y la opinión de un *comité de ética* dotado de una competencia en pediatría.

Es indispensable la evaluación de terapéuticas en pediatría. Esto reposa en la mejoría de la calidad del ensayo, las facilidades de su realización práctica pero también en la sensibilidad de pediatras a la metodología de estos ensayos. La responsabilidad de la industria farmacéutica para obtener estudios de medicamentos en pediatría muestra un gran progreso hoy día.<sup>10</sup>

#### INVESTIGACIONES CON MUJERES EMBARAZADAS Y EN PERÍODO DE LACTANCIA

En este sentido existe un consenso en contra de la exposición de forma deliberada de un feto a las consecuencias inciertas e inseguras, que puede ocasionar una intervención experimental de cualquier tipo durante el embarazo; con la excepción de los casos en que corra peligro la vida de la madre.

Estos criterios han sido compatibles con el desarrollo del conocimiento sobre los estudios de la función reproductora (fertilidad, teratogénesis y periposnatal) en animales, durante la evaluación de medicamentos. Tanto la prudencia como la experiencia, aconsejan en general excluir de los ensayos clínicos a cualquier mujer gestante

o que pueda quedar embarazada durante el estudio, y de hecho se plantea que deben tomar medidas para tratar de asegurar que cuando una mujer en edad fértil sea incluida en un estudio, no quede embarazada. Todas estas consideraciones son aplicables también a las mujeres que lactan durante el puerperio.<sup>11,12</sup>

Un tratamiento diferente y otras intervenciones conllevan las investigaciones específicas para mantener el embarazo normal, sin embargo se han notificado alteraciones teratogénicas y carcinogénicas latentes en sujetos expuestos intraútero a hormonas administradas con fines terapéuticos o diagnósticos. Estos hechos y las consideraciones éticas que se han revisado hasta el momento, corroboran la necesidad de tener los resultados científicos que avalan la seguridad y eficacia de un medicamento, muy justificados y argumentados para someter a cualquier gestante a una intervención experimental.

#### TRATAMIENTO DE 2 INDIVIDUOS AL MISMO TIEMPO

Numerosos productos administrados a la madre pueden atravesar la barrera placentaria y alcanzar el embrión o el feto. Es raro que un tratamiento sea a la vez una indicación para la madre y para el feto. A menudo es posible encontrarse dentro de una situación de conflicto maternofetal, por ejemplo: los betamiméticos son utilizados para prevenir un parto prematuro, y tienen como objetivo evitar las complicaciones de la prematuridad para el nuevo nacimiento. No tienen el objetivo de tratar una enfermedad materna pues causan complicaciones graves en la madre, incluso se han reportado muertes maternas atribuidas a estos medicamentos. Por el contrario, dentro de ciertas circunstancias, la gravedad de una hipertensión particular, puede condu-

cir a tratar a la madre con un producto tóxico para el feto. Estos conflictos fetomaternos brindan una difícil apreciación de la balanza riesgos/beneficios para la madre y para su feto, y traen problemas éticos en el momento de decidir si experimentar con un nuevo producto o con un nuevo esquema terapéutico. Esta decisión es tan delicada como el riesgo de toxicidad embriofetal.<sup>13</sup>

#### RIESGOS DE TOXICIDAD EMBRIONARIA O FETAL

La administración de medicamentos en las fases clave del desarrollo del útero ocasiona siempre un riesgo elevado de toxicidad. Los riesgos más considerados son fundamentalmente los siguientes:<sup>13</sup>

1. *Riesgo teratogénico*: Varias publicaciones hablan sobre el papel teratogénico eventual (en la formación del feto) de uno u otro medicamento. Es posible que numerosos medicamentos desempeñen un papel en el surgimiento de malformaciones, sobre todo si su efecto y el mecanismo de acción no son conocidos.
2. *Efectos sobre la posibilidad de adaptación del niño a la vida extrauterina*: La adaptación a la vida extrauterina necesita la puesta en juego de mecanismos fisiológicos complejos que pueden ser perturbados por la administración a la madre de medicamentos en el desarrollo del embarazo. Se ha descrito la aparición de hipotensión, bradicardia o problemas respiratorios en el recién nacido donde la madre utiliza antihipertensores o neurolépticos.
3. *Toxicidad a largo plazo*: Se trata del tercer tipo de toxicidad que ha sido atribuido a la administración de medicamentos durante la gestación. El ejemplo más golpeante ha sido el del aumento del riesgo de cáncer de vagina, de esterilidad;

así como las complicaciones del embarazo en las adolescentes donde las madres de estas habían tomado dietiltilboestrol durante su gestación.

Los riesgos particulares de toxicidad durante el embarazo obligan a tomar precauciones suplementarias a la hora de formar parte de un ensayo.

#### PRECAUCIONES A TOMAR<sup>14</sup>

*Primera*: Antes de llevar a cabo un ensayo clínico debe asegurarse que los estudios de dosis farmacológica y teratológica en animales estén completos. Se necesita la existencia de un expediente en el caso de medicamentos recientes, y no se necesita para un medicamento antiguo. En este último caso el expediente debe estar documentado por una bibliografía completa sobre los riesgos que están relacionados con su utilización.

*Segunda*: Concierne al momento de experimentación dentro del esquema de desarrollo de un medicamento. Solo en casos excepcionales, la experimentación en las mujeres embarazadas debe preceder los estudios fuera del embarazo.

*Tercera*: Corresponde al momento de administración del medicamento en el desarrollo del embarazo. Se recomienda comenzar la administración del producto después del primer trimestre, pues este período posee un riesgo teratogénico máximo.

*Cuarta*: Se refiere al seguimiento del niño. Dentro de un ensayo clínico en mujeres embarazadas, es indispensable instaurar un seguimiento del feto y el recién nacido. Además debe hacerse una vigilancia clínica y biológica del niño con respecto al medicamento probado; un conjunto de parámetros deberá ser sistemáticamente reportado: signos de sufrimiento del feto en

el desarrollo de su embarazo, parámetros de adaptación del recién nacido, malformaciones congénitas, datos de seguimiento a largo plazo. La puesta en marcha de este seguimiento tiene como objetivo justificar la detención del estudio por razones de toxicidad, o estudiar de forma más profunda la enfermedad.

Los diferentes elementos que anteceden no deben conducir a la conclusión de que no se necesita hacer ensayos controlados en mujeres embarazadas. Por el contrario, mientras más un producto peligre de ser tóxico, será más necesario que sus eventuales ventajas sean rigurosamente evaluadas. Es por esto, que si la evaluación de la eficacia de un medicamento ha sido bien realizada, los abandonos serán más rápidos y sus consecuencias dañinas, minimizadas.

#### ENSAYOS CLÍNICOS EN GERIATRÍA

En geriatría, el campo de la investigación de los ensayos terapéuticos es considerable, pues incluye el dominio de enfermedades propias de la vejez (demencia senil, fractura de cuello, de fémur y otros), las enfermedades que son específicas de esta edad (hipertensión arterial, estados depresivos y otros) y la evaluación de terapéuticas no medicamentosas (prótesis, métodos de reeducación y otras). No es razonable extrapolar los resultados de un estudio en adultos jóvenes al caso de personas de la tercera edad, que serán los principales utilizadores del producto, ni es lícito considerar los ancianos como una simple "forma clínica". Los estudios deben ser probados y realizados en especial en los sujetos de la tercera edad y no deben contentarse con el análisis de los resultados de los grupos de pacientes más viejos en los ensayos con adultos.<sup>15</sup>

#### UNA METODOLOGÍA QUE REQUIERE PRECAUCIÓN

La metodología de los ensayos terapéuticos en los sujetos de edad no tiene problemas particulares pero exige algunas precauciones:<sup>16</sup> En materia de reclutamiento de pacientes, hace falta comenzar por entender sobre la edad a partir de la cual puede o debe ser considerado un sujeto "de edad". La experiencia demuestra que los ensayos en la rama de edad de 65 a 70 años, tienen criterios de selección en término de las enfermedades y tratamientos asociados, aportan muy poca información a los prescriptores. Más vale poner la barrera más alta (75 años por ejemplo) y no fijar el límite superior, vale recordar que un paciente de 65 años difiere más de un paciente de 90 años, que pudiera ser su padre, que un paciente de 55 años, que es contemporáneo. Desde el punto de vista de factores pronósticos, no se deben asimilar a los sujetos ambulatorios que viven en sus domicilios y los pacientes institucionalizados o por alguna razón más fuerte hospitalizados, donde el estado de salud es en general más preocupante. No hay que alarmarse con la preponderancia numérica de las mujeres, sobre todo más allá de los 75 años. La definición de los criterios de inclusión necesita un cuidado particular. Su elección debe conducir a verificar el estado de los órganos y las funciones implicadas dentro de la farmacocinética del medicamento estudiado, en particular la función renal siempre disminuida con respecto al adulto, como atesta el cálculo de la filtración glomerular, y que la tasa sanguínea de urea y de creatinina sean normales. También será necesario tener en cuenta la existencia, frecuente en esta edad, de enfermedades asociadas (hernia hiatal, glaucoma, adenoma prostático y otras), algunas veces múltiples y complejas, y determinar a partir de qué grado representan una contraindicación.

La dimensión ética de estos ensayos toma un aspecto particular pues los ancianos constituyen una población juzgada de frágil, y más aún, no todos son capaces de dar su consentimiento informado. En todos los casos hace falta suministrar una información al paciente, aun si él está intelectualmente incapacitado, y tener en cuenta la opinión de sus familiares más cercanos para conocer su grado de consentimiento. Otras consideraciones que pude brindar un ensayo en geriatría y que atenta contra la ética son: un conocimiento insuficiente de los efectos del medicamento en el adulto joven y un protocolo que carezca de una respuesta clara para alguna pregunta planteada. En conclusión, hace falta utilizar sujetos de edad que sean accesibles, disciplinados y sobre todo que sean hospitalizados.<sup>17</sup>

Para la definición de tratamientos, se debe preferir el sistema más simple, el de dosis fija. No se debe olvidar adaptar la presentación del producto a las posibilidades algunas veces restringidas de pacientes (evitar medicamentos muy voluminosos, los comprimidos difícilmente tragables, las gotas difíciles de contar, etc.). Conviene además precisar bien los tratamientos asociados, su uso regular o no, y el hecho de tener una enfermedad crónica, los que serán autorizados para garantizar un mayor confort. Serán definidos los medicamentos prescritos de interacción y de incompatibilidades conocidas de los pacientes con muchos tratamientos y que sufren de algunos problemas de memoria. Hay que tener cuidado con las parejas de ancianos que de forma inesperada cambian involuntariamente sus medicamentos. Asimismo, se debe estar al tanto de que no ocurra la automedicación clandestina.

La medida de la eficacia de los tratamientos preferentemente no invasivos y de

rápido cumplimiento ofrecen algunos problemas particulares en geriatría:

- Una gran variabilidad inter-individual, que impone el reclutamiento de un número de enfermedades superiores a aquellas que habrían sido necesarias en el caso de un mismo ensayo en adultos jóvenes.
- Las dificultades en el interrogatorio (problemas amnésicos, descenso de la capacidad auditiva, etc.), del examen clínico y del reclutamiento de ciertos análisis (orina y otros).
- La necesidad de tomar en cuenta múltiples fuentes de evaluación, entre las cuales se encuentran la opinión de la familia y más generalmente, de los que lo rodean.
- La necesidad de un protocolo que autorice para algunos días de evaluación, para que tenga lugar dentro de las condiciones más próximas al estado basal, fuera de los acontecimientos intercurrentes, como por ejemplo: la infección estacionaria.
- El interés a menudo de privilegiar el empleo de criterios de evaluación sobre la capacidad funcional, la autonomía, la calidad de vida y no solo sobre la simple duración de supervivencia, o la desaparición de un cierto síntoma.
- La dificultad de separar dentro de las quejas por la enfermedad los efectos indeseables y los acontecimientos intercurrentes.

En los pacientes de edad, hace falta ser particularmente prudente antes de aceptar los ensayos donde el sujeto es tomado como su propio control o los ensayos de larga duración, donde la evolución, a veces desfavorable de la enfermedad a tratar o la sobrevenida de afecciones intercurrentes benignas o no, conducen con frecuencia a un número importante de pérdidas de vista y a dificultades de interpretación. No hace

falta olvidar que una consulta banal o un examen complementario puede constituir, para el anciano, un contratiempo penoso. En general, las condiciones de vigilancia en los ensayos son buenas: estos pacientes por muy poco que se interesen, mantienen la consigna de ser fieles y estables.

Cuando una molécula, o un método terapéutico no medicamentoso, ha pasado la prueba de su eficacia dentro de los ensayos clínicos realizados en el adulto joven, se puede pensar legítimamente que esta eficacia no desaparece con la edad pero que se puede necesitar una dosis diferente y otra frecuencia. Sobre todo hace falta asegurarse que la relación beneficio/riesgo del nuevo tratamiento sea favorable. Es por eso que los ensayos terapéuticos en geriatría deben integrar de necesidad esta dimensión de la tolerancia y de la aceptabilidad.

#### OTRAS POBLACIONES ESPECIALES

La declaración de Helsinki comprende entre sus principios la protección a las personas legalmente incapacitadas, a los prisioneros y a los individuos en situación de emergencia. Estos principios se exponen a continuación:

- Una persona legalmente incapacitada solo puede ser sometida a investigación médica que esté justificada, si su representante legal o una autoridad o un individuo autorizado o designado de acuerdo con la legislación nacional, otorga su consentimiento. Si esta persona incapacitada es capaz de comprensión, se necesita también su consentimiento y no puede ser sometida a la investigación si no lo da.
- Una persona legalmente incapacitada no puede ser sometida a investigación médica, excepto si se espera obtener un beneficio directo y significativo para su

salud. No obstante, en forma excepcional, la legislación nacional puede autorizar investigación en estas personas, que no resulte en un beneficio directo para su salud, cuando ellas no presenten ninguna objeción; se presupone que la investigación resulte beneficiosa para personas de las mismas características en las que no se puedan obtener iguales resultados científicos mediante investigación en personas que no tengan estas características.

- Las personas privadas de libertad no pueden ser sometidas a investigación médica, excepto si se espera obtener un beneficio directo y significativo para su salud.
- En una situación de emergencia, cuando un paciente es incapaz de dar previamente consentimiento, la investigación médica puede desarrollarse cuando se cumplen las circunstancias siguientes: el estudio debe haber sido planificado para tener lugar en la investigación de emergencia en cuestión, el plan sistemático de investigación debe haber sido aprobado por un Comité Ético y la investigación debe estar dirigida a obtener un beneficio directo para la salud del paciente. (Declaración de Helsinki aprobada en la 18 Asamblea Médica Mundial [AMM] Helsinki, Finlandia, 1964, corregida por la 29 AMM Tokio, Japón 1975, la 35 AMM Venecia, Italia, 1983 y la 41 AMM Hong Kong, 1989).

La realización de estudios en voluntarios sanos o aquellos estudios que no implican un beneficio terapéutico, ocasionan de igual forma dilemas desde el punto de vista ético. En el caso de los voluntarios sanos, distintos móviles conducen a su participación. En general oscilan entre los intereses altruistas de beneficiar a la población futura de pacientes y los beneficios económicos

dados por la compensación recibida a cambio. Ninguno de estos factores puede ser más fuerte que el riesgo al daño o perjuicio.

Una situación particular se da en los estudios tempranos (fase I) con medicamentos antitumorales, donde el escalado para determinar tolerancia se debe probar en pacientes, por la toxicidad propia de estos medicamentos. El dilema ético que trae esta situación consiste en valorar cuánto se beneficiaría con las terapias existentes y cuánto podría beneficiarse con la propuesta, aunque fuera de manera indirecta. Por otro lado, existe la duda de la posible aceptación de las dosis subterapéuticas empleadas en este tipo de estudios. La simple intención del paciente canceroso de ayudar voluntariamente a pacientes futuros, en ocasiones se invoca como parte de las razones justificativas de este tipo de estudio.<sup>1</sup>

El advenimiento de nuevas tecnologías, desde mediados de los años 70, dio lugar al aislamiento y manipulación de los genes (segmentos de la molécula de ácido desoxirribonucleico o ADN donde está codificada la información reguladora del desarrollo de los seres vivos). Esto ha propiciado el surgimiento de una nueva rama de la biología, conocida como Ingeniería Genética. A pesar del insuficiente éxito y de los problemas tecnológicos a resolver, no son pocos los que aseguran que el ADN es un medicamento para el futuro. En 1975 la comunidad científica internacional, consciente de los riesgos que entraña la manipulación de los genes, acordó las condiciones para trabajar con el material genético *in vitro*. En la reunión conocida como ASILOMAR II, celebrada en una localidad californiana, en febrero de ese año, fueron acordadas las barreras de seguridad, biológicas y físicas, y también los niveles de riesgo de las investigaciones biotecnológicas. Todo ello fue publicado en junio del propio año en la revista Science.

La UNESCO, mediante su Comité Internacional de Bioética, ha elaborado un proyecto de declaración universal para la protección de genoma humano que en la actualidad es analizado por los países miembros. Tras su inminente aprobación, se convertirá en muro de contención moral ante las posiciones desviacionistas y usos indebidos de estas investigaciones clínicas.<sup>18</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

En Cuba ha constituido una preocupación permanente, el cumplimiento de los aspectos éticos en la experimentación en humanos y en particular en poblaciones especiales, sobre todo cuando se realizan evaluaciones de fármacos que proceden de laboratorios de países desarrollados. La observación de los principios de ética y protección de los derechos de los sujetos que se siguen en los países de origen de los laboratorios que solicitan los ensayos clínicos, dependerá de la política regulatoria que se siga en el país en que se ejecutarán estos experimentos.

En Cuba las investigaciones biomédica que involucran a los seres humanos deben estar conforme con los principios científicos y éticos y deben estar basadas en las investigaciones de laboratorio y de animales adecuadamente realizadas, el diseño debe ser formulado de forma clara en el protocolo de estudio, y ser transmitido a un comité ético, designado solo para su consideración.

Un experimento en poblaciones especiales: niños, ancianos, embarazadas, lactantes y otros como enfermos de cáncer, pacientes psiquiátricos, retrasados mentales, o en estado de coma, etc., no atenta contra la población sino que contribuye al bienestar social, si está bien justificado desde el punto de vista científico y ético y cumple con los principios éticos generales para las investigaciones clínicas con seres humanos.

## SUMMARY

The ethical approach of science and the humanistic basis of the scientific work lead to the need of creating a suitable ethics in the research with human beings and, particularly, with special populations. In order to define the moral standards to be taken into account when carrying out a research on children, aged people or women who are pregnant or that are nursing, it was made an analysis of the important and updated sources of international literature. Some recommendations and precautions to be followed in researches with this kind of people were included here.

*Subject headings:* ETHICS, MEDICAL; CLINICAL TRIALS, RESEARCH.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orta D, Pascual MA. Bioética desde una perspectiva cubana. La investigación clínica en seres humanos en Cuba. La Habana: Centro «Félix Varela», 1997:79-86.
2. Kauffman RE. Drug trials in children: ethical, legal, and practical issues. *J Clin Pharmacol* 1994;34(4):296-9.
3. Sánchez M. Bioética y pediatría. *Ann Esp Pediatr* 1991;34:10-2.
4. Holzgreve W, Garritsen HS, Tercanli S, Miny P, Nippert I, Ganshirt D. Noninvasive prenatal diagnosis. Strategy for a clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 731:253-6.
5. Lantos J. Ethical issues. How can we distinguish clinical research from innovative therapy? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(1):72-5.
6. Autret E. Essais thérapeutiques des médicaments en pédiatrie. *Arch Fr Pediatr* 1988;45:155-6.
7. Dawson J. Randomized trials and informed consent in neonatal medicine. *Br Med J* 1986;292:1373-4.
8. Robinson RJ. Ethics committees and research in children. *Br Med J* 1987;294:1243-4.
9. Vallvé C. Buena práctica clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Madrid: Farmaindustria, Serie Científica, 1992:31-52.
10. Twomey JG Jr. Investigating pediatric HIV research ethics in the field. *West J Nurs Res* 1994;16(4):404-13.
11. Macklin R. Reversing the presumption: the IOM report on women in health research. *J Am Med Assoc* 1994;271(4):11-6.
12. McCarthy CR. Historical background of clinical trials involving women and minorities. *Acad Med* 1994;69(9):695-8.
13. Boutroy MJ. Fetal and neonatal effects of the Beta-adrenoceptor blocking agents. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:224-31.
14. Pons JC, Goujard C, Debanne C, Tournure M. Devenir des grossesses des patientes exposées au diéthylstilboestrol. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;7:307-16.
15. Les essais thérapeutiques en gériatrie. Table Ronde. *Rev Gériat* 1986;11:183-204.
16. Bakke OM, Carné X, García F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Editorial Doyna, 1994:11-7.
17. Weijer C, Fuks A. The duty to exclude: excluding people at undue risk from research. *Clin Invest Med* 1994;17(2):115-22.
18. Garí M, Barrios B, Barrios I, Acosta JR. Bioética desde una perspectiva cubana. ¿En busca del perfeccionamiento humano? La Habana: Centro "Félix Varela", 1997:201-2.

Recibido: 19 de septiembre de 1997. Aprobado: 21 de julio de 1999.

Lic. *Carmen Elena Viada González*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Avenida 21 y 200, Reparto Atabey, Playa. Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: 218308 y 217397.