

## TRABAJOS DE REVISIÓN

### *BIOÉTICA EN ENSAYOS CLÍNICOS. SU APLICACIÓN ACTUAL*

*Ilquia Baluja Conde<sup>1</sup>*

**RESUMEN:** Se presenta una revisión bibliográfica acerca de las regulaciones éticas internacionales que han sido establecidas en el desarrollo de los ensayos clínicos. Se explica la necesidad actual de considerar la relación beneficio/riesgo cuando se va a experimentar en seres humanos. Las buenas prácticas clínicas establecen que los pacientes que participan en investigaciones biomédicas deben dar su consentimiento de forma libre, voluntaria y sin coacción; una vez que hayan sido informados de los objetivos, beneficios y riesgos de éste, así como de las alternativas terapéuticas existentes. El investigador debe registrar y comunicar todos los sucesos adversos que aparecen en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control de los medicamentos. A partir de los años 70 el desarrollo acelerado de las industrias medicofarmacéuticas y biotecnológicas en el mundo favoreció la aparición de las organizaciones de investigación por contrato (CROs), las cuales participan de forma parcial o completa en la evaluación clínica del nuevo producto que va a ser registrado y comercializado. En la realización de esta tarea, las CROs deben cumplir estrictamente con las regulaciones éticas establecidas para los ensayos clínicos. Sin embargo, actualmente los países desarrollados tienen la tendencia de llevar a cabo las investigaciones biomédicas en los países en vías de desarrollo, pues pueden disminuir los costos de sus investigaciones, los productores eluden con mayores facilidades las regulaciones éticas que establecen los países desarrollados, y algunos problemas de salud requieren ser estudiados en estos países por ser propios de estas regiones del mundo.

Descriptores DeCs: **BIOETICA; ENSAYOS CLINICOS; EXPERIMENTACION HUMANA; ETICA MEDICA; CONSENTIMIENTO CONCIENTE**

Actualmente la experimentación en el hombre no constituye una novedad. La ciencia moderna conoce que la primera vacunación que *Louis Pasteur* practicó en 1885 en el joven *Joseph Meister*, paciente

mordido por un perro rabioso, fue realizada con el objetivo de curar y a la vez probar la eficacia de este nuevo descubrimiento. Desde esta época el deseo de experimentar en seres humanos con el fin de conocer y con-

<sup>1</sup> Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ciudad de La Habana.

firmar el efecto terapéutico de nuevos remedios era recurrente.

Después de la segunda guerra mundial, la práctica médica comenzó a cambiar radicalmente. El mercado farmacéutico mundial fue invadido por diferentes medicamentos. Esta explosión farmacológica trajo grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían a graves incapacidades físicas e incluso a la muerte; y que desde entonces pueden ser curadas sin dejar secuelas indeseables. Este progreso no sólo se ha dado en el campo de la terapia farmacológica, sino que también se ha extendido hacia otros campos de la medicina, como por ejemplo: la generación de equipos y métodos para diagnosticar enfermedades heredometabólicas y para llevar a cabo el pesquisaje neonatal.

A partir de la aparición de accidentes tales como la epidemia de focomelia atribuida al uso de la talidomida en mujeres embarazadas de Europa y otras regiones a principios de la década del 60, la preocupación por la seguridad de los medicamentos condujo a que se establecieran regulaciones éticas internacionales y se tomaran medidas con respecto al uso adecuado de los fármacos sujetos a evaluación. Desde el punto de vista bioético era inminente considerar la relación beneficio/riesgo a la hora de experimentar en seres humanos, y aún más con los antecedentes históricos ya existentes, pues la comunidad internacional quedó conmovida con las revelaciones de los horrores nazis. El *Código de Nuremberg* (1947) colocó la primera piedra de una ética médica que solamente no exigía el consentimiento voluntario del sujeto humano, sino también la obligatoriedad de unos prerequisites científicos. En cuanto a la responsabilidad del médico se hablaba sólo de su conciencia profesional. Posteriormente, en junio de 1964 la *Primera Declaración de Helsinki*, elaborada por la Asocia-

ción Médica Mundial (AMM) recogía las recomendaciones del *Código de Nuremberg*; mientras que la *Segunda Declaración* (Helsinki II- octubre de 1975) anunciaba nuevos cambios.<sup>2</sup>

### ***Regulaciones éticas internacionales establecidas para los ensayos clínicos***

La *Segunda Declaración de Helsinki* significó una ruptura con lo anteriormente establecido en la ética de las investigaciones biomédicas. En esta reunión se estableció una distinción clara entre "una investigación con fines esencialmente de diagnóstico o terapéutica respecto al paciente" y "una investigación cuyo objeto esencial es puramente científico y sin finalidad diagnóstica o terapéutica respecto al paciente". En cuanto a la protección de las personas se plantearon 3 aspectos que muestran un avance significativo en la esfera de los ensayos clínicos. En primer lugar, se indicaba que "los intereses del sujeto deben siempre pasar delante de los de la ciencia y la sociedad"; en segundo lugar, se establecía el consentimiento libre y claro del sujeto con plenas facultades físicas y psíquicas y que en caso de "una situación de dependencia" como la incapacidad legal de un menor o física (enfermos mentales) se debían tener en cuenta precauciones especiales; en tercer lugar, la ética pasaba a un primer plano, pues todo proyecto de experimentación debía definirse explícitamente en un protocolo sometido a dictamen por un comité independiente, debía, además, contener un capítulo que planteara las consideraciones éticas previstas en el estudio y justificar las razones por las cuales iba a realizarse en sujetos humanos.<sup>3,4</sup>

La *Declaración de Manila* (1981), elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, acentuaba más el carácter estrictamente ético de los ensayos clínicos. En cuanto al consentimiento de los sujetos se planteaba: "el consentimiento claro constituye una salvaguarda imperfecta para el sujeto, y en todos los casos deberá completarse con un examen ético independiente de los proyectos de investigación". Se precisaba que ciertos individuos (niños, disminuidos mentales y personas totalmente ignorantes de los conceptos médicos modernos) eran declarados incapacitados para dar su consentimiento. Con respecto a los países en vías de desarrollo, se recomendaba contar con un jefe respetado de la comunidad para obtener la adhesión de las personas y se condenaban las diversas estrategias de los investigadores para hallar en los países del Tercer Mundo personas que les sirvieran de campo de experimentación. Se exigía la formación de los Comités de Revisión y Ética, formados por profesionales no vinculados con los investigadores del proyecto ni con su institución, quienes estaban encargados de regular deontológicamente las premisas del ensayo y de velar por los derechos y problemas vinculados con los sujetos que intervenían en estos estudios.

El llamado *Informe Belmont*, elaborado por una Comisión del Congreso Norteamericano, enunciaba los principios éticos básicos que deben animar la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia; a partir de los cuales se pueden formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos. *Gracia* añadió otro principio a estos 3, el de no maleficencia; al definir como maleficiente la realización de un ensayo clínico que no tenga validez cien-

tífica, ya sea porque la hipótesis o el diseño no sean justificables, o porque no sean metodológicamente correctos.<sup>5,6</sup>

La ley *Huriet* (1988-1989) no fue aceptada por el código civil francés porque abre una brecha para el comercio del cuerpo humano (venta de sangre, de células, de órganos, de "funciones"); al expresar en uno de sus artículos: "En medicina, el cuerpo humano se contempla, además, como un objeto parcelizado... la reivindicación de cada sujeto a la libertad individual absoluta se traduce, para algunos, en el derecho de todo ser humano a disponer de su cuerpo". Como se observa, este planteamiento induce a que toda una población sea "prestada" a participar en la investigación clínica y a ser introducida en el espacio del liberalismo económico. En otro artículo, dicha ley también se refiere a que la participación de sujetos sanos en investigaciones biomédicas sería modestamente "indemnizada" (20 000 francos al año como máximo).<sup>7,8</sup> Como se puede ver, la ley *Huriet* se opone a lo expresado en el artículo 19 del *Código de Deontología Médica* (decreto del 28 de junio de 1979), en el cual se expone que "el empleo en un enfermo de una terapéutica nueva puede contemplarse sólo después de estudios biológicos adecuados, bajo una vigilancia estricta y si esta terapéutica puede representar un interés directo para la persona".

Las buenas prácticas clínicas establecen que los pacientes que participan en estudios para evaluar nuevas variantes terapéuticas deben dar su consentimiento de forma voluntaria, libre y sin coacción; una vez que hayan sido informados de los objetivos, beneficios y riesgos de éste, así como de las alternativas terapéuticas existentes, tal como prescriben las normas éticas internacionales. Como se explica en la *Guía de Buena Práctica Clínica* de la Conferencia Internacional de Armonización, conocida por las siglas ICH, un ensayo debe ser

inciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo son los aspectos más importantes que se deben tener en cuenta y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.<sup>9,10</sup>

La forma de obtener el consentimiento del paciente y las obligaciones de los Comités Institucionales de Revisión han sido detalladamente descritas por la *Food and Drug Administration* (FDA). El respeto por las personas requiere que los sujetos, en el grado de sus capacidades y nivel intelectual: a) puedan comprender la información que contiene el consentimiento informado; b) tengan tiempo suficiente para analizarla, considerarla o cuestionarla; c) y puedan conocer detalladamente qué procedimientos de investigación serán utilizados con él durante el ensayo, sus beneficios y riesgos, la existencia de otros procedimientos y terapias alternativas en caso de que existieran. El investigador debe cerciorarse que los sujetos han comprendido y asimilado correctamente esa información. Otro aspecto ético de importancia radica en la obligación que tiene el investigador de registrar y comunicar todos los sucesos adversos que se observan en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control y registro de los medicamentos. El objetivo de esta medida es asegurar una adecuada valoración de la seguridad que ofrece el nuevo fármaco y a la vez lograr que los pacientes incluidos en la investigación no se hallen sometidos a riesgos mayores que los previstos inicialmente.<sup>11</sup>

### ***Ensayos clínicos en el mundo***

El desarrollo acelerado de las Industrias Medicofarmacéuticas y biotecnológicas en el mundo en los últimos

20 años, unido a la introducción de novedosas tecnologías de producción y al desarrollo de regulaciones para el registro de medicamentos cada día más exigentes, favoreció la aparición de las Organizaciones de Investigación por Contrato (*Contract Research Organizations*, CROs) en los años 70.

En la actualidad, las CROs participan de forma parcial o completa en una, varias o todas las etapas de evaluación clínica del nuevo producto que va ser registrado y comercializado. En la década de los 90, las CROs se convierten en proveedores ágiles, eficientes y con experiencia en estos servicios, lo que permite acelerar el desarrollo del mercado farmacéutico mundial debido a la sobrecarga de trabajo relacionado con la evaluación clínica de drogas, equipos médicos, biomateriales, métodos y técnicas de diagnóstico que obtienen las industrias farmacéuticas y biotecnológicas. En la actualidad existen más de 450 instituciones en Estados Unidos y en la Unión Europea. Japón por ser el segundo país en tamaño del mercado farmacéutico, después de los EE.UU., hace poco tiempo ha comenzado a realizar grandes transformaciones en su registro sanitario; en 1994 creó una Asociación de Centros de Investigación por Contrato no sólo para disminuir costos, sino también para garantizar seguridad y calidad en los ensayos clínicos y en los estudios de postmercado.<sup>12,13</sup>

En Latinoamérica no existen antecedentes de este tipo de organización. Cuba ha sido el único país de la región que ha adoptado la tendencia a utilizar de forma estable una CRO, al crear en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), institución que actualmente asume la evaluación clínica de numerosos fármacos, equipos médicos y biomateriales producidos en nuestro país.<sup>14</sup> En 1994 surgen pequeñas compañías privadas, de tipo

"consultores", con muy poca estabilidad y sólo en algunos países como México y probablemente, Argentina y Brasil.

Por otra parte; hace algunos años la mayor parte de las investigaciones biomédicas se realizaban en los países desarrollados, por ser éstos los que cuentan con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Esta situación ha ido cambiando y actualmente varios de estos países acuden a los países en vías de desarrollo para llevar a cabo este tipo de estudios, por las siguientes razones:

1. La realización de sus ensayos clínicos en países en vías de desarrollo se hace mucho menos costosa.
2. Existen mayores facilidades para eludir las regulaciones éticas de los países desarrollados, pues en muchas naciones del tercer mundo todavía no se han expedido las normas jurídicas que establecen la vigilancia ética de los ensayos clínicos. En algunos lugares sí existen tales normas, pero las personas responsables de asumir la labor de vigilancia no son debidamente identificadas o no tienen la preparación adecuada.<sup>15,16</sup>
3. Algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones del mundo y para estudiarlos, a veces, es necesario acudir al medio característico de los países en vías de desarrollo; porque algunas enfermedades sólo aparecen en el clima de estos países y existen menos hábitos higiénicos, entre otras causas.

La aplicación de los principios éticos en los ensayos clínicos en los países del tercer mundo presenta limitaciones, sobre todo cuando se trata de investigaciones de carácter internacional, debido a:

- En ciertas regiones, algunas comunidades consideran a cada persona como par-

ticipante de un esfuerzo común de la comunidad, por tanto existe un grado de compromiso y se espera que el individuo participe en los proyectos de interés comunitario, poniendo en ello lo mejor de sus capacidades.<sup>17</sup>

- Por otra parte, las regulaciones internacionales abogan por que la persona candidata a participar en la investigación tiene la libertad de abstenerse de participar o de retirarse cuando así lo desee. En grupos sociales pequeños, característicos de las comunidades rurales, existe una presión muy fuerte de la comunidad sobre cada miembro, la cual influye definitivamente en la toma de decisiones en los diferentes aspectos de su vida personal y esto hace que en ocasiones el sujeto tenga que continuar en una investigación aún cuando no se interesa por ello.
- A veces se establece una diferencia entre la función que cumple el consentimiento con conocimiento de causa y la que cumple el documento que lo contiene. Este documento trata de proteger los intereses del investigador y de la institución y a la vez, al sujeto que participa en la investigación.<sup>18</sup> En poblaciones con alto índice de analfabetismo, un documento redactado en términos difíciles de comprender puede indirectamente obligar a tales personas a esperar cosas inesperadas, lo que puede ocasionar que participe un mayor número de sujetos sin verdadero conocimiento de causa u originar reacciones de rechazo y desconfianza.

Es razonable afirmar que los principios bioéticos en los ensayos clínicos, aún no son de conocimiento universal y, por ello, no pueden aplicarse en las diversas circunstancias. Como se expresa en una de las declaraciones de la asamblea mundial de la salud con respecto a los aspectos éticos de los ensayos clínicos, éstos fueron conce-

bidos esencialmente para ser puestos en práctica en los países desarrollados o en

las zonas más urbanizadas de los países en vías de desarrollo.<sup>19,20</sup>

**SUMMARY:** A literature review on international ethical regulations which have been set for the development of clinical trials together with the explanation of the present need for taking benefit/risk relation into consideration when experimenting with human beings are presented. Good clinical practice establishes that patients likely to participate in biomedical research works should freely and willingly give their consent without coercion after having been duly informed of the objectives, benefits and risks of the trial as well as existing therapy alternatives. The researcher should record and notify the revision and ethical committees and the ruling authorities responsible for drug control of all the adverse events that might occur in the course of a clinical trial. From the 70's on, the accelerated development of medical-pharmaceutical and biotechnological industries in the world encouraged the emergence of contracted research organizations which partially or completely participate in the clinical evaluation of a new product to be registered and marketed. In fulfilling this task, the CRO should strictly comply with set ethical regulations for clinical trials. However, developed countries presently tend to conduct biomedical research in developing nations since this means lower research costs, greater opportunities for the manufacturer to ignore the ethical regulations set by these countries and the in-situ study of some indigenous health problems of these regions of the world.

Subject headings: **BIOETHICS; CLINICAL TRIALS; HUMAN EXPERIMENTATION ETHICS PROFESSIONAL; INFORMED CONSENT**

### **Referencias bibliográficas**

1. Laporte JR. Principios de investigación clínica. Madrid:Zeneca Farma,1993:1-4,32-8.
2. Galende Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. Med Clín (Barc) 1993;101:20-3.
3. Edelman B. Experimentación en el hombre: una ley sacrificial. Mundo Cient 1991;12(130):1042-54.
4. Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: Wiley;1991:84-5.
5. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento, 2 ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas,1993:1-24.
6. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid:Eudema, 1989:
7. Diamond GA,Denton TA. Alternative perspectives on the based foundations of medical technology assessment. Ann Intern Med 1993;118:455-64.
8. Anker SI, Warrington SJ. Research and development of new medicines. J Intern Med Res 1989;17:407-16.
9. Capron AM. Human experimentation in medical ethics. En: Veatch R, ed. Medical ethics. Boston: Jones and Bartlett, 1989:
10. Alami M, ed. Guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica (BPC). Medicamento 1997;(2):7-27.
11. Vallvé C. Buena práctica clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. En: Farmaindustria, serie científica, Madrid, 1990:21-8.
12. Wilson D. Spending less, achieving more -an integrated approach to R&D. Scrip Magazine 1996;Jul-Aug.
13. Rudy LJ. The CRO of the future. Scrip Magazine, July/August 1996.
14. CENCEC, eds. La investigación por contrato: una opción de negocio para la biotecnología y la industria médico farmacéutica. BIOTEC presentada al Polo Científico, Cuba, Octubre, 1993.

15. Veatch R, ed. Cross cultural perspectives in medical ethics: readings. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1989:196-8.
16. Shannon T, DiGiacomo J. An introduction to Bioethics. Nueva York, Paulist Press, 1979:105-10.
17. Beauchamp T, Walkers L. Contemporary issues in bioethics, 3 ed. Belmont: Wadsworth, 1989:31.
18. Serrano D, Linares AM. Principios éticos de la investigación biomédica en seres humanos: aplicación y limitaciones en América Latina y el Caribe. Bol Of Sanit Panam 1990; 108(5-6)489-99.
19. Corretgé S, ed. Ensayos clínicos (Buena práctica clínica). Legislación Española. 1993;12,20-22.
20. Sahai H, Khurshid A, Ageel M. Clinical trials: an overview. Applied clinical trials 1996,Dic:30-48.

Recibido: 24 de febrero de 1998. Aprobado: 21 de abril de 1998.

Lic. *Ilquia Baluja Conde*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Paseo esquina a 17, Edificio Asclepios, piso 11, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.