



Estado del arte

Lo ético y lo no ético en investigación clínica

Charla emitida durante el LI Congreso de Cardiología, con el patrocinio del Comité de Ética de la SOCHICAR, Diciembre 2014, Viña del Mar.

Patricio Michaud Chacón

Comité de Ética e Investigación Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente

Recibido 11 de marzo 2015 / Aceptado 15 de abril 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 58-62

Quiero referirme a este tema, sobre la base de lo vivido y aprendido durante 17 años de trabajo en un Comité de Ética e Investigación. Antes de entrar en el tema mismo quiero plantear unas consideraciones previas.

La ética está de moda, a cada rato vemos comentarios como: el “sueldo ético, “ética y política” entre otros, y esto como consecuencia de cambios surgidos en la sociedad. La pluralidad en el pensamiento y la interculturalidad, han ido cambiando la sociedad.

Hace años, cuando en nuestro país había solo un pensamiento o este era muy mayoritario, bastaba con una moral, que la gran mayoría compartía. Incluso el término moral

se asimilaba a ética y, como sabemos, no son lo mismo; la moral es normativa, la ética es reflexiva: por ejemplo, el contexto de un estudio clínico puede ser distinto en diferentes lugares y eso llevar a tener distintas miradas éticas sobre un mismo protocolo de investigación. Así, no es lo mismo hacer una investigación en una clínica privada que en un hospital público: la capacidad de los participantes para decidir su enrolamiento no es igual y su grado de vulnerabilidad o desprotección también es diferente.

Otro gran cambio ha sido el desarrollo científico y tecnológico. Por ejemplo, los avances tecnológicos, las técnicas reproductivas, los trasplantes, el uso de células madres, no

Correspondencia:
Dr. Patricio Michaud Chacón
pmichaudch@gmail.com



estaban presentes hasta hace pocos años. Ningún filósofo, hasta mediados del siglo pasado, podría haber planteado las controversias éticas de los estudios genéticos o el desarrollar embriones para obtener células madres.

La aparición de la Bioética -como primera ética aplicada- trajo la necesidad de reflexionar sobre los avances de la ciencia y la técnica. Lo primero que hay que señalar es que la investigación médica es una obligación ética, porque es necesaria para el progreso del conocimiento y para la validación de métodos diagnósticos y terapéuticos, pero también es necesaria una reflexión ética sobre este tipo de investigación.

En las últimas décadas ha surgido un importante número de guías que han permitido ir ordenando y normando la forma de realizar la investigación en seres humanos. En Chile la bioética ha tenido un gran desarrollo, y existe una legislación que ha determinado la creación de Comités de Ética de investigación en seres humanos.

Comité de Ética e Investigación Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente

En nuestro Comité dividimos las investigaciones médicas, de acuerdo a sus patrocinadores, en dos grupos: por una parte las académicas y por otra, las de la industria farmacéutica, porque tienen algunos problemas particulares y otros compartidos.

Siempre ha habido la tendencia a regular y fiscalizar mucho la investigación de la industria farmacéutica porque en ella un fin importante es ganar dinero con la generación de nuevos productos, pero también hay que reconocer que muchos avances terapéuticos se han logrado gracias a estos estudios. Su costo no los podría financiar otros patrocinadores. Lo importante es conciliar los intereses del investigador y el patrocinador con los de los participantes. Para considerar lo que es ético o no en una investigación médica, podemos recurrir a normativas como Helsinki y CIOMS, entre otras, o criterios como los señalados por Ezequiel Emanuel.

Un aspecto ético importante es el beneficio para los participantes y la sociedad. En relación a esto, los patrocinadores, pero especialmente los investigadores, se deberían preguntar: ¿cuál es el beneficio de este estudio para las personas que estoy reclutando o para ese grupo social al que pertenecen? Aquí hay un aspecto importante: los

participantes debieran ser los primeros beneficiados con la investigación.

En el caso de los estudios de la industria farmacéutica, cuando se trata de enfermedades agudas, como ocurre con nuevos antibióticos, en general no hay problemas. Distinto es lo que ocurre con la investigación en enfermedades crónicas: aquí, con frecuencia el problema está en ¿qué pasa al término del estudio? Los participantes han estado con un control riguroso, con fácil acceso a la atención, con un trato más personalizado y tomando un fármaco que les ha resultado exitoso.

Sin embargo, una vez terminado el estudio, no es infrecuente que deban volver a la rutina del control en policlínico y a los medicamentos que buenamente le pueda dar su sistema previsional. El ejemplo más destacado en este caso son los fármacos biológicos. Algunos pacientes andan muy bien con estos fármacos, pero ¿qué les pasará cuando se acabe el estudio, incluso, cuando esté disponible en el mercado, si su costo es muy alto?

Otro problema ético, muy relacionado con el anterior, es la selección de los participantes. No es ético usar poblaciones ya vulneradas por la enfermedad y vulnerables por su nivel socioeconómico, en estudios que van a ir en beneficio de pacientes que disponen de mejores recursos económicos. ¿Es justo que una industria farmacéutica situada en un país de buen nivel económico use personas de menos recursos para estudiar un producto?, o mucho peor que eso, ¿es lícito que se hagan estudios de seguridad, (etapa previa a la demostración de la eficacia) en personas de países subdesarrollados? El Comité de Ética en Investigación (CEI) debe estar atento a este problema antes de dar su aprobación.

En una ocasión rechazamos un estudio de seguridad, por primera vez, en niños prematuros y sanos que proponían hacer en nuestro hospital. Incluso si en una etapa siguiente se demostrara efectividad, sabíamos que por su costo no iba a estar al alcance de los niños de nuestra comunidad hospitalaria.

Otro problema al que nos vemos enfrentados es la vulnerabilidad del paciente frente al médico que recluta para un protocolo de investigación. En nuestro medio, los sitios habituales de estudios son consultorios y hospitales públicos y ésta es una población cautiva; no tienen alternativa de atención en otro lugar y con frecuencia quien recluta al



paciente es su médico tratante. Este es un problema muy difícil: si ha sido su médico por mucho tiempo, ¿el paciente tendrá la libertad suficiente para negarse a participar? ¿Le podrá decir que no? Esto está íntimamente ligado con un requisito ético: La ciencia y no la vulnerabilidad, es la que debe decidir la selección de los participantes. De allí que el médico tratante no debiera reclutar a sus pacientes en protocolos donde está personalmente involucrado.

Los estudios académicos no están exentos de estas situaciones y a veces tienen otro problema anexo, que guarda relación con el uso de recursos institucionales en la investigación. Sabemos que los recursos en salud siempre van a ser insuficientes y quien sea que los aporte, ya sea el Estado o los beneficiarios, son para fines de promoción, atención y recuperación de la salud, no para investigación. Solo a manera de ejemplo, este año rechazamos un estudio, en el cual apareció la necesidad de “controles sanos”. Ello exigía hacer un examen de alto costo en sujetos sanos: ¿dónde se iban a reclutar voluntarios? Respuesta: en un consultorio. Luego vino la otra pregunta, ¿dónde se les va a hacer el examen? Respuesta: en un hospital público, y la última pregunta ¿quién costea el examen? Respuesta: el Fondo Nacional de Salud (FONASA).

Desde el punto de vista de FONASA, los pacientes pueden estar en distintas categorías: si son A o B no pagan, lo hace el Estado, y si son C o D tienen un copago mínimo. De modo que a los voluntarios de este protocolo el investigador pretendía que le pagara los exámenes el Estado o que los pacientes pagaran parte de ese costo. Además, con el agravante que era un examen para el cual había enfermos esperando uno o dos meses para hacérselo, y que podían ser postergados por esta investigación. Como se pretendía efectuar, este estudio no era un beneficio para la sociedad, era hacer daño a esa sociedad.

Una obligación intransable es que una investigación debe tener un financiamiento propio que, además, incluya “overhead”. Cualquiera sea el patrocinador, la institución donde se va a realizar el estudio, en este caso hospital, debe recibir un pago por el uso de lo que llamamos la capacidad instalada, el denominado “overhead”, y esto va en beneficio de esa sociedad a la que presta atención.

En estudios con fármacos, además de los criterios éticos de selección antes mencionados, nos hemos encontrado con dos problemas: uno, los períodos de “wash-out” (período

al comienzo del estudio en el cual el voluntario no recibirá medicamentos), en lo que hay que ser muy cuidadoso, porque en algunos casos puede haber un riesgo importante por exacerbaciones de la enfermedad durante este período. Lo mismo puede ocurrir cuando se suspenden ciertos tratamientos con los que el enfermo está bien, para probar algo que sería mejor. Solo el análisis prudente de cada caso es lo que nos puede señalar si es aceptable o no el riesgo involucrado.

Otro problema serio en la metodología es el eventual uso de placebo. No hay duda que es más fácil demostrar la utilidad de algo versus nada y con un número mucho menor de sujetos; sin embargo, es inaceptable usar placebo como un comparador en vez de comparar el medicamento del estudio (cuyo efecto no se conoce) con otro cuya eficacia esté probada.

Por todo lo anterior, un principio ético básico es que los beneficios tienen que ser mayores a los riesgos. Exponer a participantes a riesgos indebidos es éticamente inaceptable. No es ético demostrar que algo es bueno a través de daños que debieron haber sido evitados.

Uno de los aspectos que quisiera mencionar es el que dice relación con los códigos éticos. Con frecuencia recibimos estudios en el que se menciona “este estudio cumple con la declaración Helsinki, CIOM y/o buenas prácticas clínicas (GBPC)”. Estas son pautas éticas, no siempre consensuadas. Un ejemplo de esto es lo que ocurrió con la Declaración de Helsinki, cuando en abril de 2008 la Food and Drug Administration de EEUU (FDA), no del estuvo de acuerdo con el planteamiento sobre el uso de placebo y comunicó su decisión de abandonar la declaración de Helsinki, como normativa para ensayos clínicos dentro de EEUU y ceñirse a las GBPC. Cualquiera investigación requiere de una deliberación ética tomando en consideración, no solo documentos como los antes mencionados sino el contexto local, sus participantes y la legislación nacional, para llevar a decisiones razonables y prudentes.

Una investigación se realiza para generar un conocimiento válido y generalizable. Para que esto sea así, es fundamental la validez científica del estudio. Aquí hemos tenido a veces, problemas con estudios, especialmente, de pregrado en los cuales, por ejemplo, se quieren hacer comparaciones entre grupos cuyas características no los hacen comparables, o la falta de un método estadístico adecuado para



validar los resultados. Es necesario que los estudios generados por estudiantes de medicina sean revisados exhaustivamente por sus respectivos tutores, y eventualmente por asesores expertos en estadística, para cautelar la calidad de la investigación.

El Consentimiento informado

Con frecuencia los investigadores piensan que lo único susceptible de una mirada ética en investigación es el Consentimiento informado. Incluso, hay quienes erróneamente consideran como un documento que se firma. El investigador debe tener presente que la obtención del consentimiento informado es un proceso que, además, tiene un documento que se firma. Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento y si lo delega, tiene que tener la certeza que va a ser hecho correctamente. Ello significa explicar y aclarar al participante toda la información referente a la investigación la que, además, debe estar por escrito, debe ser entregada y darle tiempo para que lo relea, consulte a cualquier otra persona y después de este “proceso”, tome una decisión y firme su aceptación.

El documento suele tener problemas en los estudios de la industria. Suelen ser demasiado extensos, se da información en términos incomprensibles, sin tener en cuenta cuál es la población que lo va a leer. Si se supone que es un documento al alcance del participante, por ejemplo, es una contradicción decir “hay términos que probablemente usted no entienda”. Otro problema es el detalle exagerado del cronograma del estudio y de cada visita.

Se olvida que el objetivo de la información al participante es darle elementos de juicio, para que decida libremente si participar o no. Frecuentemente, la información que se entrega poco cumple con este objetivo y se hace teniendo en cuenta la normativa del país del patrocinador y no la población que lo va a leer. Por otra parte, en estudios académicos suelen irse al otro extremo y entregar una información demasiado sucinta.

Quiero resaltar un aspecto que suele no cumplirse en los documentos de consentimiento: no se señala claramente cuáles son los beneficios para el participante, o se usan frases grandilocuentes, como que “usted está colaborando con el avance de la ciencia”, o que “podría en un futuro beneficiar a otros”, y a su vez, se omiten o no se es suficientemente claro respecto de los riesgos a los cuales que se va a exponer.

Un tercer elemento en el tema de riesgo-beneficio, es que ante un eventual daño como efecto directo de la participación del voluntario en el estudio, es una obligación ética asegurar que el patrocinador asumirá todos los costos derivados de la atención de ese daño.

En general, el aspecto mencionado en el párrafo anterior está resuelto en los protocolos de la industria farmacéutica, mediante pólizas de seguro. Sin embargo, este es un problema pendiente en muchos estudios académicos financiados con fondos privados o públicos. No es ético que los pacientes asuman estos eventuales costos con cargo a su previsión o utilizando seguros personales.

Un problema algo menos frecuente, pero potencialmente importante, es que se detecten patologías sin ofrecer una atención oportuna y adecuada al sujeto participante. Un investigador y sus colaboradores no pueden hacer su estudio y dejar de ofrecer un apoyo mínimo al sujeto, a lo menos inicialmente.

Estudios multicéntricos

En nuestro país se pueden plantear problemas administrativos y potencialmente éticos importantes con los estudios multicéntricos. El reglamento de la ley 20120 sobre investigación en su artículo 10 señala: “Toda investigación científica en seres humanos a realizarse en el país sólo podrá llevarse a cabo si cuenta con una revisión e informe favorable de un Comité Ético Científico acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación”. “En los casos de los estudios multicéntricos, la revisión científica y ética se realizará por un solo comité acreditado, debiendo ser complementada por una evaluación local relacionada con los investigadores y todas las instituciones que participan. Ello con el objeto de verificar la factibilidad del estudio en sus comunidades, incluyendo la infraestructura, el nivel de capacitación y las consideraciones éticas locales significativas”.

El problema de esta normativa para estudios multicéntricos, es que la aprobación de un estudio por sólo un Comité podría usarse para su realización en otros centros, no siempre hospitales, sino grupos de personas que se organizan para crear un centro de investigación o en consultas privadas. En el caso de hospitales uno supone que hay una autoridad administrativa que velará por el debido respeto y protección de los participantes pero “si la institución” está formada por los mismos médicos investigadores, sin duda,



que plantea un conflicto de interés porque ellos son “parte y Juez” lo que éticamente es inaceptable.

Otro problema es el que se hace muy difícil el seguimiento del estudio, por ejemplo, si se usa la aprobación de un Comité de Santiago para la ejecución de un protocolo en otra ciudad obviamente el control sobre él va a depender, exclusivamente, de la información que el comité reciba, pero no hay ninguna posibilidad de hacer evaluación en terreno o que los participantes, puedan contactar con el comité, para consultas con relación a sus derechos.

Finalmente, conviene mencionar diversas condiciones que siempre deben estar presentes en la investigación con seres humanos:

- Humanizar la investigación: no es lo mismo ser un individuo humano que vivir humanamente. Humanizar es

agregar valores a nuestra actividad. El respeto por el otro en cuanto a reconocer su autonomía para decir si se incorpora o no a un estudio es fundamental.

- **Veracidad:** decir toda la verdad y no solo la que al investigador le conviene.

- **Prudencia:** ante la menor duda de hacer un daño reflexionar y reanalizar la situación.

- **Justicia:** el respeto a los derechos del participante.

En la investigación clínica, el investigador no puede olvidar que su ética, como médico, está por sobre cualquier otra y ella le obliga a buscar el bien del enfermo.

Si logramos tener investigadores éticos, estaremos en condiciones para razonablemente criticar e ir mejorando las leyes y códigos que regulan la investigación biomédica.

Bibliografía:

EMANUEL E, WENDLER D, GRADY CH. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701-2710.

LIE R.K, EMANUEL E, GRADY C, WENDLER D. The standard of care debate: the declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. J Med Ethics 2004; 30: 190-193.

EMANUEL E, MILLER FRANKLIN. The Ethics of Placebo-controlled Trials- a Middle Ground. New Engl J Med, 2001; 345: 915-918.

PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES para la investigación

biomédica en seres humanos. www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.

CARNÉ C XAVIER. Uso de placebos en ensayos clínicos Humanidades Médicas 2006; 7: 11-18.

INVESTIGACIÓN EN SUJETOS HUMANOS: Experiencia Internacional. Editores. Pellegrini A Macklin R. Programa Regional de Bioética POS 1999.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki. Available: <http://www.wma.net/e/history/helsinki>