

Problemas éticos de los ensayos clínicos y de la experimentación de nuevas terapias en la enfermedad de Alzheimer

J. García-Férez

Teólogo Moralista. Máster en Bioética y en Gerontología. Profesor de Bioética. Secretario Técnico de la Cátedra de Bioética de la Universidad Pontificia Comillas. Madrid. España.

RESUMEN

Se pretende analizar qué y cómo se está haciendo hoy día la experimentación con nuevas terapias en la enfermedad de Alzheimer (EA), para esbozar unas reflexiones éticas sobre la problemática que suscitan estos ensayos clínicos. Estas reflexiones intentan servir de fundamentos éticos (criterios de experimentación y principios bioéticos) para la elaboración de protocolos éticos de ensayos clínicos en pacientes con EA.

El estudio se basa en una reflexión analítica y bioética de la situación actual de los ensayos clínicos en el tratamiento diagnóstico y terapéutico de la EA, para esbozar, a modo de síntesis, un breve formulario que ayude y facilite la labor de los investigadores en el campo experimental hacia la EA.

Como resultado, se sugiere determinar como obligatorias las condiciones de información, comprensión y voluntariedad por parte de la persona con la que se va a experimentar, así como respetar una serie de normativas y requisitos éticos que organismos nacionales e internacionales han dado al respecto. De igual modo, se pretende que sean los principios de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia los que rijan dicha tarea investigadora con seres humanos en general, y afectados de EA en particular.

Se ha esbozado un esquema de trabajo para determinar la corrección y la bondad éticas no sólo en la evaluación científica del protocolo de experimentación con personas con EA, sino en la evaluación ética de dicho protocolo.

Palabras clave

Ensayos clínicos. Enfermedad de Alzheimer. Experimentación humana. Principios bioéticos. Comités éticos de ensayos clínicos.

Ethical problems of clinical trials and testing of new therapies in Alzheimer's disease

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze activity in the field of research into new therapies for Alzheimer's disease (AD) as a springboard for reflections on the ethical issues raised by such clinical

trials. These reflections aim to serve as an ethical background (experimentation criteria and bioethical principles) for the planning of ethical protocols for clinical trials in patients with AD.

The study is based on an analytical and bioethical reflection of the current state of clinical trials of the diagnostic and therapeutic issues of AD and aims to outline, by way of summary, a brief set of principles to guide researchers in the field of AD investigation.

As a result, we recommend that compliance with the conditions of information, comprehension and voluntariness in research subjects be mandatory. In addition, a series of regulations and ethical requirements established by national and international organizations must be respected. Equally, the principles of non-maleficence, beneficence, autonomy and justice should govern investigation in human subjects in general and in individuals with AD in particular.

We have outlined a working framework to determine ethical correctness and goodness not only in the scientific evaluation of protocols for experimentation in individuals with AD but also in the ethical evaluation of such protocols.

Key words

Clinical trials. Alzheimer's disease. Human experimentation. Bioethical principles. Ethical committees for clinical trials.

INTRODUCCIÓN

El tema de la experimentación en seres humanos suscita la necesidad de una importante reflexión, sobre todo en aras de situar los puntos de vista éticos en los que ésta debe desarrollarse¹⁻⁶. Convertir al ser humano en objeto de la investigación y experimentación biológicas, es decir, en objetivo científico, puede suponer asumir el riesgo de negar o sacrificar la dignidad humana por una errónea o exagerada comprensión del progreso científico. El ser humano se sitúa en este tipo de experimentación como sujeto-objeto de la misma. Ello supone que debe valorar las implicaciones de sus actos en la medida en que éstos puedan atentar contra la dignidad de los otros o la suya propia.

Los ensayos clínicos son importantes porque, en la actualidad, representan la forma más adecuada de investigación de nuevos tratamientos, para prevenir, curar o aliviar enfermedades como la enfermedad de Alzheimer

Correspondencia: J. García-Férez.
Cátedra de Bioética. Universidad Pontificia Comillas.
28049 Cantoblanco (Madrid). España.
Correo electrónico: jgferrez@teo.upco.es

Recibido el 15-11-01; aceptado el 7-3-03.

(EA). La gran mayoría de los fármacos y tratamientos que se emplean hoy día contra ésta y otras enfermedades proceden de diversos ensayos clínicos y experimentos previos en laboratorio. Un ensayo clínico se realiza, pues, con la esperanza de encontrar un nuevo tratamiento, que podría mejorar o sustituir, si los hubiere, los existentes hasta ahora.

Sin embargo, los ensayos clínicos presentan infinidad de problemas éticos: justificación científica y ética, objetivos, criterios de inclusión, diseño, variable de valoración, tamaño de la muestra, asignación aleatoria, utilización de placebo, nivel de riesgo (mínimo, máximo o dudoso), etc.; de ahí la necesidad de articular unos buenos criterios éticos de actuación para experimentar con personas afectadas de EA.

DISCUSIÓN

Para la discusión sobre el tema vamos a partir, en un primer momento, de la dimensión ética de la experimentación con humanos, tomando para ello tanto criterios como principios bioéticos que sirvan de base para consensuar protocolos éticos válidos o para orientar la toma de decisiones de los correspondientes comités éticos de ensayos clínicos, y analizar, en un segundo momento, la experimentación propiamente dicha con nuevos fármacos para pacientes con EA y los criterios y problemas éticos que ésta suscita.

Dimensión ética de la experimentación con seres humanos

El gran avance que se está llevando a cabo en la ciencia médica actual está poniendo sobre el candilero público un sinnúmero de problemas éticos. Hoy día se están sucediendo vertiginosos avances en las ciencias biológicas, permitiendo actuaciones sobre el cuerpo que plantean serios problemas respecto de la responsabilidad y congruencia de la investigación científica. Por ello, poco a poco se percibe la urgencia y la necesidad de implantar una ética universal, consensuada, lo más compartida posible, en donde todos nos veamos de alguna manera integrados y respetados... una ética aplicada a lo experimental que respete los límites entre lo admisible y lo inadmisible, entre lo que puede hacerse y lo que debe estar prohibido.

El progreso humano, fruto de la investigación y el desarrollo científico, no sólo ha proporcionado cosas valiosas al ser humano, sino que también ha traído consigo cosas no tan buenas o, muchas veces, dañinas y desastrosas. Precisamente a lo largo del siglo xx hemos asistido a la vulneración de esta integridad básica de toda persona humana. Concretamente fueron los experimentos en campos de exterminio nazis, el lanzamiento de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki, la revolución tecnológica, la ingeniería genética, etc., algunos de los principales hitos históricos que más negativamente han marcado

la evolución y madurez de la especie humana, al menos en su mal uso o abuso.

Pero para que haya progreso humano, sobre todo en el campo médico y biológico, es preciso experimentar con el ser humano. Así ha progresado y sigue progresando la medicina. Sin embargo, en la investigación y experimentación con humanos hay que tener en cuenta, como afirma Zamora, que "el proyecto de estudio debe nacer de una hipótesis original que pueda ser realizada con la máxima rigurosidad científica, con un gasto económico adecuado y, todo ello, con la decisión de contribuir a mejorar el estado de salud de la sociedad, o aportar un grano de arena más en el acervo de la ciencia médica"⁷. De igual modo se pronuncia Forment al sostener que si la ciencia y la tecnología no están al servicio de la persona, no cumplen su destinación esencial, sino que degradan a la misma persona. Más aún, "la ciencia sin el incondicionado respeto a la ética, lleva a la ruina de la persona humana"⁸.

Hay, por tanto, una obligación ética de ensanchar las fronteras de la ciencia. Hay un deber de investigar, de manera activa para el investigador, que ha de procurar disipar la ignorancia, y de manera pasiva para el sujeto, que por solidaridad y amor a la ciencia ha de colaborar en esa ganancia de conocimiento. Así pues, "la experimentación humana se nos aparece así como un ejercicio de solidaridad"⁹ y, en definitiva, como algo bueno y útil para el progreso y el bienestar de la humanidad.

Sin embargo, cualquier experimentación en el ser humano provoca la necesidad de una reflexión profunda y serena sobre cuál debe ser el marco ético en el que se desarrollen tales actividades médicas que convierten al sujeto humano en sujeto-objeto. La ética debe marcar las pautas y establecer los límites que determinen cuándo las intervenciones médicas respetan la integridad física y moral de los individuos sobre los que se experimenta y cuándo degrada la vida o dignidad de los mismos por la errónea concepción finalista de someter todo en aras del progreso científico. La ética tiene, pues, como misión primaria acotar los límites entre lo admisible y lo reprochable, entre lo válido y lo no ético.

Un primer criterio puede ser el de McCormick, que afirma que la experimentación es lícita (tanto la terapéutica como la no terapéutica) sólo cuando no sea fútil, es decir, cuando no reporte algún significado diagnóstico o terapéutico, cuando no cause ningún beneficio al sujeto ni a la ciencia ni a la sociedad y además puede entrañar un riesgo de daños a estos mismos estamentos¹⁰. Así pues, ningún procedimiento médico (terapéutico o no) que contenga el mínimo riesgo o esté acompañado del mínimo dolor físico o sufrimiento mental puede infligirse a una persona con EA con fines experimentales, a no ser que haya un criterio de racionalidad suficiente o de esperanza de que el enfermo salga beneficiado de algún modo^{11,12}. De otro modo incluso sería inmoral, dado que someter a un enfermo de Alzheimer a un experimento por el simple

hecho de hacerlo sería tratarlo solamente como un mero medio y no como un fin en sí mismo.

Esta misma idea, aunque expuesta de un modo menos sistemático, también la defiende el Informe Belmont, al considerar que “es importante distinguir de una parte la investigación biomédica y de conducta, y de otra la aplicación de una terapia adecuada, a fin de averiguar qué actividades deberían ser revisadas a fin de proteger a los sujetos de investigación”¹³. Y es que “no es lo mismo un mal ensayo clínico, que un ensayo clínico malo. El primero es técnicamente incorrecto; el segundo, éticamente inaceptable”¹⁴. Conviene distinguir, pues, estas dos etapas en los ensayos clínicos: la corrección y la bondad, pues es posible que se den ensayos clínicos en la EA perfectamente correctos pero éticamente malos o inaceptables.

Crterios éticos a tener en cuenta

La experimentación en humanos debe llevarse a cabo con mucha seriedad ética, es decir, tan antiético sería experimentar superficial o banalmente con el ser humano, sin competencia técnica o sin el suficiente control, como presentar los hallazgos de una forma deficiente o inútil para los demás de científicos o la sociedad; de ahí la importancia de que dicha investigación clínica quede regulada éticamente¹⁵. Por eso, como afirma Rafael Gómez Pérez, “el primer requisito para que la experimentación humana en medicina sea lícita es el general en cualquier comportamiento moral: que el objeto perseguido, el fin de la acción y las circunstancias sean buenos”¹⁶. En este sentido, si objetivo, fin, intencionalidad y circunstancias son buenos, se puede decir que el médico o científico debe tener vía libre siempre que sus investigaciones o experimentos cumplan los fines propios de la profesión médica, esto es, siempre que permitan o tengan como fin último salvar la vida a su paciente, restablecer en la medida de lo posible su salud, atenuar su sufrimiento o contribuir al bienestar de la humanidad.

La experimentación, desde el punto de vista del científico, requiere unas condiciones éticas mínimas de seguridad y licitud. Éstas pueden ser¹⁷:

1. Conocer o prever de antemano qué peligros o complicaciones pueden sobrevenir.
2. Tener previstos los medios oportunos para que las posibles complicaciones no causen un grave perjuicio al sujeto de la experimentación.
3. No excederse de los límites de la experimentación, tal como fueron autorizados por el sujeto de la experimentación; eventualmente, podrá ser necesario un nuevo consentimiento.
4. Informar al sujeto del desarrollo del proceso de todo el experimento.

Unido a estas consideraciones hay que afirmar, según considera Robert J. Levine, profesor de la Universidad de Yale, que la primera norma que se debe cumplir es que uno no puede introducir nuevas terapias, ni mucho menos ponerlas en práctica en la medicina, sin las oportunas medidas de control y regulación, es decir, sin que hayan sido probadas previamente y se haya obtenido resultados fiables y positivos, no sólo a nivel de eficacia, sino también de seguridad¹⁸.

Con todo, quizá el primero y más importante criterio ético, que bien podría servir como estandarte para los demás, sea el deber de exigir a toda investigación clínica la garantía de que a las personas con las que se experimenta se les proporcionará el trato y el respeto que corresponde a su dignidad. Concebir a la persona humana desde su radical individualidad y singularidad, esto es, saber que cada uno es único, insustituible e irrepetible, supone establecer unos límites infranqueables en la experimentación. Estos límites vendrán a recoger que no puede haber ninguna razón o finalidad válidas en la investigación si ésta pretende transformar a la persona humana en simple instrumento u objeto al servicio del capricho científico. Por eso, se puede concluir que el ser humano no puede estar subordinado a ningún proyecto que lesione o falte a su dignidad.

Si tomamos, pues, como punto de partida el valor absoluto que tiene la dignidad humana (que no la vida humana) y más en concreto, la dignidad de todo ser humano por el hecho de ser persona, se deriva de ello que ningún experimento se puede llevar a cabo lícitamente sin la libre disposición del sujeto sobre sí mismo, esto es, sin que éste otorgue su consentimiento haciendo uso de su libertad y su capacidad de decisión. Cuando los familiares o allegados sean los encargados de tutelar las decisiones de la persona incapacitada, por ejemplo, deberán hacerlo intentando siempre estar en consonancia con los deseos propios del paciente (voluntades anticipadas dejadas por escrito o deducidas por su biografía), así como con sus legítimos derechos e intereses como persona.

En este sentido, la primera garantía que debemos establecer para investigar con enfermos de Alzheimer es que a éstos se les trate y respete con la dignidad que merecen por ser personas humanas. Así, estos enfermos no pueden quedar relegados a simples objetos de estudio o servir de instrumentos de trabajo para la búsqueda de fines meramente científicos. Si tenemos presente esta idea, también nos es fácil concretar que el ser humano es, en sí mismo, una realidad inviolable. Una realidad que tiene el derecho absoluto, sin excepciones, a que ni siquiera el progreso científico altere su propia autonomía.

Hay un valor absoluto en toda vida humana que todos debemos reconocer desde nuestra percepción y desde el uso de nuestra libertad. Pero también hemos de reconocer que cada ser humano es libre de decidir sobre su

propia corporalidad y existencia. Pongamos, en este sentido, el ejemplo de algunos enfermos con EA que saben que van a morir en breve plazo y admiten que se experimente con ellos (p. ej., mediante unas directrices previas escritas y firmadas por el paciente) con nuevos fármacos que no han sido testados previamente en ningún ser humano. Reconocer también este derecho implica asumir que ningún experimento se puede llevar a cabo sin la libre disposición del sujeto sobre sí mismo, esto es, sin su previo consentimiento¹⁹. Otra cosa será que quien otorgue este consentimiento lo haga de verdad en pleno uso de sus capacidades mentales y con total libertad interna y externa, cosa que habrá que determinar debidamente, tanto desde lo psicológico, como desde lo clínico y ético.

La legitimidad médica, ética y legal de la experimentación en humanos está fundada, principalmente, en el consentimiento informado del sujeto. De hecho, en los últimos 50 años el consentimiento informado ha sido visto como el elemento más crítico en la conducta ética de la investigación sobre seres humanos²⁰. Pero, en muchos casos, la persona con EA puede estar legalmente o de facto incapacitada para otorgar dicho consentimiento y tendrán que ser los hijos, familiares o incluso los médicos los que legalmente asuman la responsabilidad de consentir en lugar del paciente (decisiones de sustitución).

Para que un individuo dé su consentimiento de una manera plenamente válida, tanto de forma personal como subrogada, será necesario que se tengan en cuenta, según considera del Informe Belmont, tres elementos indispensables: *a)* información suficiente sobre el procedimiento de investigación, *b)* comprensión correcta de la información dada y *c)* voluntariedad para la toma de decisiones ulterior (obrar y decidir con libertad de coacción, coerción, persuasión o manipulación)²¹.

Por otro lado y siguiendo en esta línea de formulación de criterios éticos y aplicándolos más en concreto en el campo de la experimentación en personas con EA, el Comité ético de la Sociedad Geriátrica Americana ha propuesto 10 posiciones para regular éticamente el consentimiento expreso para la investigación en humanos con demencia. Éstas son²²:

1. La investigación que vaya a hacerse con personas demenciadas deberá ser justificada científica, clínica y éticamente.

2. Dado que la toma de decisiones es una tarea específica, algunos individuos dañados cognitivamente pueden ser capaces de tomar decisiones informadas en lo referente a su participación en la investigación. En este sentido, la capacidad para obtener un consentimiento informado expreso debe ser evaluada en cada individuo para cada protocolo de investigación que se considere.

3. El consentimiento previo o consentimiento anticipado, incluyendo las directrices previas convencionales pa-

ra fines de investigación, es un mecanismo apropiado para permitir a los individuos con capacidad de toma de decisión expresar sus preferencias en lo referente a la participación en la investigación, así como para respetar su toma de decisiones cuando en el curso de la investigación estos individuos hayan podido perder la capacidad decisoria.

4. En ausencia de directrices previas que tengan que ver directamente sobre la toma de decisiones en la investigación, los profesionales de la salud deberían ser capaces de dirigirse a los "sustitutos tradicionales", esto es, a los parientes más cercanos o a otra persona que haya sido identificada como el representante más apropiado del sujeto objeto de la experimentación, bien sea porque conozca los deseos íntimos y personales del sujeto o el sistema de valores de éste²³.

5. Las autoridades federales y estatales deberán clarificar la existencia de leyes y regulaciones relacionadas con la investigación sobre la demencia, especialmente en lo que se refiere al uso de directrices previas para la investigación y el estado de consentimiento autorizado por poderes para investigar en ausencia de las mencionadas directrices previas.

6. Los protocolos de investigación que no ofrezcan razonable expectativa de beneficio directo a los sujetos que participan, y que les expongan a un incremento de los mínimos riesgos, deberían ofrecerse sólo a aquellos sujetos que conserven la capacidad de toma de decisión o bien a los que hayan indicado en una directriz previa que estarían dispuestos a inscribirse en tales estudios.

7. Las instituciones o grupos locales de dirección permanecen como los cuerpos sociales adecuados para analizar y decidir sobre asuntos o cuestiones que requieran proyectos de investigación particulares. Estos asuntos pueden ser: clasificar los proyectos según los niveles de riesgo, intentando equilibrar riesgos y beneficios, y decidir qué precauciones puede requerir el proyecto.

8. Se debe permitir a los sustitutos negarse a inscribir a los sujetos potenciales o incluso retirar a un sujeto de una prueba que todavía esté en curso, con base en que el sustituto crea o considere que el protocolo de investigación no recoge los mejores intereses del sujeto o no es lo que el sujeto hubiese deseado, aunque esta decisión entre en contradicción con la recogida en las directrices previas del sujeto.

9. En general, el rechazo de un sujeto (potencial), aunque este sujeto haya perdido la capacidad de toma de decisión, debe respetarse y seguirse. La única excepción deben ser aquellos protocolos que reúnan las cuatro condiciones siguientes: *a)* que exista un índice de ratio elevado en la proporción beneficio riesgo; *b)* que el acceso a este beneficio pueda obtenerse a través de dicho estudio o investigación (p. ej., que a los sujetos demenciados que

no se han beneficiado de los tratamientos normales se les administre alguna prometedoras droga experimental); c) que se obtenga un consentimiento expreso por poderes, y d) que se tenga en cuenta cualquier precaución adicional señalada por un comité o grupo local de dirección.

10. Todos estos continuos esfuerzos se deben hacer para ampliar la participación de la comunidad en el campo de la investigación. Se necesita para ello una adecuada educación social y sanitaria que clarifique que la investigación puede contribuir al bienestar de la sociedad. En el terreno de los pacientes y las familias con personas afectadas por demencia, este punto es de especial importancia.

Principios bioéticos en la experimentación con enfermos de Alzheimer

Si hemos partido del criterio del respeto a la dignidad de la persona humana, así como de la capacidad de autodeterminación y consentimiento que deben ejercer todos los sujetos capaces y competentes, o en su defecto sus tutores legales, también cabe sostener dentro del edificio ético que queremos construir, una serie de principios que nos servirán de guía sobre este controvertido tema. Estos principios pueden ser los ya clásicos principios básicos o fundamentales de la bioética: los principios de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia.

Inés Galende, tomando como referencia las recomendaciones de distintos códigos profesionales de ética médica (Código de Nuremberg, Declaraciones de Helsinki, Toquio, Venecia y Hong Kong, el Informe Belmont, las recomendaciones internacionales del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas y de la OMS), enumera y recoge así los principios éticos básicos que han de regir la investigación clínica: respeto por las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia²⁴. El primer nivel valorará la corrección ética del ensayo (principios de no maleficencia y justicia), y el segundo nivel valorará la bondad ética del mismo (principios de autonomía y beneficencia).

Vamos analizar sucintamente cada uno de estos principios a la luz del debate ético de la experimentación humana:

1. *Principio de no maleficencia.* El principio de no maleficencia obliga a rechazar cualquier tipo de investigación o ensayo clínico en el que se prevea que los sujetos o pacientes que participan en el mismo pueden salir seriamente perjudicados, o puedan ocasionarles graves riesgos para su salud o su vida, ya que sólo consideramos éticamente admisibles los estudios que produzcan un riesgo mínimo que nunca supere, ni en magnitud ni en proporcionalidad, la posibilidad de peligros o daños que pudieran derivarse directa o indirectamente de los mismos. El nivel ético de este principio es, junto con el de

justicia, superior a los restantes, obliga siempre al investigador o equipo sanitario *prima facie*, por lo que nunca será admisible, aunque el paciente haya otorgado su consentimiento, producirle ningún daño o lesión, al menos en principio y salvo raras y justificadas excepciones.

El principio de no maleficencia tiene su importancia frente a: naturaleza y objetivos de la investigación, fundamento científico, diseño del ensayo, recogida y proceso de datos, competencia del investigador y moralidad del placebo. Pero además surge una pregunta: si no se puede hacer mal a nadie, aunque alguien nos lo permita, ¿cómo justificar algunos ensayos clínicos? Se parte de que en la mayor parte de estos ensayos siempre habrá un riesgo de daño, que incluso puede ser previsible²⁵. Éticamente, por tanto, se parte de la no maleficencia, pero unida a las razones de justicia y a las razones de beneficencia que en el fondo vienen a defender el mayor bien para el enfermo (bien individual) y el mayor bien para toda la humanidad presente y futura (bien social).

2. *Principio de beneficencia.* Es de beneficencia respetar los derechos que el paciente o el tutor legal posee para aceptar o rechazar los ensayos clínicos, pero también es de beneficencia que la persona o el tutor del paciente accedan a aceptar la investigación por el bien de la comunidad. Este segundo sentido nunca podrá constituir una obligación ética imparcial, aunque es indudable que en algunos casos el experimento puede redundar en beneficio de la sociedad y contribuir a que las generaciones futuras puedan enfrentarse mejor a una determinada patología. Encontramos también un tercer sentido, y es el propio beneficio que puede resultar para el paciente que se someta a las pruebas de estudio, sobre todo si éstas son de tipo terapéutico. En este tercer sentido, habrá que sopesar adecuadamente los potenciales beneficios que reporta para la persona que participa, así como la relación coste-beneficio o coste-eficacia que se desprende de las pruebas.

Si el principio de no hacer mal obliga siempre y tiene un carácter cuasiabsoluto, el de hacer el bien es relativo y obliga siempre y cuando la voluntad de la persona que lo vaya a hacer sea conforme a ello. Pero además, este bien sólo se podrá hacer siempre y cuando la persona directamente implicada lo consienta o sea consciente del mismo o, en su defecto, otros den la autorización vicaria y el visto bueno a la realización de este bien. De hecho, cuando la persona sobre la que recaerá el posible beneficio se niega a aceptarlo, es señal casi ineludible de que ese bien no es un bien para ella y que, por tanto, es un falso bien o un bien impuesto heterónomamente. En todo caso, en los ensayos clínicos en pacientes con EA el posible beneficio deberá ser siempre mayor que los posibles riesgos o efectos negativos que se derivarán del ensayo. Si esta ratio no se cumple, estaremos ante un ensayo de baja calidad ética. De esto se deduce la necesidad de graduar o cuantificar el riesgo (menor, mayor o proporcionado).

3. *Principio de autonomía.* Si hemos defendido que el reconocimiento de la autonomía de los pacientes es uno de los derechos fundamentales de la ética médica, cabe también defender que un ensayo clínico no será éticamente válido si no cuenta con un consentimiento informado explícito y correctamente aplicado. Aunque –afirma Diego Gracia– si el ensayo clínico se hace atendiendo solamente a los principios de no maleficencia y de justicia, el consentimiento no sería un requisito imprescindible; en contra, si el ensayo clínico se apoya solamente en el principio de beneficencia, se hace necesario e insustituible el consentimiento de los pacientes o, en su defecto, de su tutor legal²⁶. Por eso, para efectuar un consentimiento informado en investigación clínica que sea médica y éticamente óptimo, se necesitan, al menos, los siguientes requisitos²⁷:

a) Descripción de la investigación propuesta, detallando no sólo sus objetivos sino también la metodología y las técnicas a emplear.

b) Riesgos, molestias y efectos secundarios que el estudio puede ocasionarle, especificando los más comunes y los más graves, así como la frecuencia con la que podrían presentarse al menos estos últimos.

c) Beneficios del procedimiento a aplicar a corto, medio y largo plazo.

d) En la investigación terapéutica debe informarse sobre los procedimientos alternativos existentes y las ventajas e inconvenientes que presentan con respecto al que se propone en la investigación.

e) Riesgos previsibles si el paciente rechaza el procedimiento propuesto.

f) Comunicación de la disposición del médico investigador a ampliar la información, si así fuera solicitado, así como de resolver todas las dudas que se puedan plantear.

g) Especificar claramente la libertad que tiene el enfermo, tanto para participar como para abandonar la investigación en cualquier momento, sin dar ninguna razón y sin que eso pueda perjudicarlo en un futuro ni implicar la pérdida de los beneficios asistenciales habituales.

Para determinar la competencia de una persona para decidir autónomamente, habrá que analizar su capacidad para tomar una decisión que sea coherente con su escala de valores y que refleje de forma adecuada sus deseos, una vez que haya comprendido correctamente la situación con la que se enfrenta, los valores que entran en juego y las consecuencias (negativas y positivas) que se derivarán de su decisión²⁸. Cuando los encargados de tutelar las decisiones de la persona incapacitada son los familiares o allegados, deberán hacerlo intentando siempre estar en consonancia con los deseos propios del paciente. Por tanto, en el caso de enfermos incompetentes o sin capacidad para entender o poder decidir responsable-

mente, la experimentación clínica no debe perjudicar nunca al sujeto sino que, en la medida de lo posible, deberá ser beneficiosa para él. Si este doble criterio beneficiante y no maleficente no se respeta, el consentimiento subrogado de los representantes legales no será condición necesaria ni suficiente para llevar a cabo prácticas experimentales de ningún tipo en la EA.

4. *Principio de justicia.* También este principio deberá ser respetado en los estudios clínicos, ya que no se podrá discriminar a ningún tipo de paciente por criterios de edad, estado de su enfermedad o grado mayor o menor de deterioro cognitivo, como tampoco privar a nadie de los beneficios presentes o futuros que se desprendan de dichos ensayos. Esta distribución equitativa de las cargas y los beneficios de la investigación exige la necesidad de que la selección de los pacientes que participan en la experimentación se realice con unos criterios no discriminatorios ni excluyentes, tanto personal como socialmente. De igual manera, este principio también obliga a retribuir de alguna manera a aquellos pacientes que pudieran haber sufrido algún tipo de daño físico o moral durante el transcurso de las pruebas, incluso aunque hayan manifestado previamente su consentimiento. Por todo ello, este principio deberá estar vigilado por las compañías de seguros (que cubrirán económicamente los eventuales daños), por el/los investigador/es de las mismas y, cómo no, por los correspondientes comités éticos de investigación y ensayos clínicos. Los puntos que más se destacan en este principio son: selección equitativa de la muestra, compensación por daños (seguro de riesgos) y repercusión social y económica del ensayo.

Ensayos clínicos con fármacos específicos

La investigación y ensayos con nuevos agentes terapéuticos se centra, en la actualidad, en el valor de esos agentes en las fases moderadas e intensas de la EA, sobre todo para retrasar la aparición de los síntomas conductuales o para controlar los síntomas neurodegenerativos existentes. La investigación con fármacos anticolinesterásicos también está dando buenos resultados, pero los ensayos con medicamentos en la EA necesitan un largo tiempo para analizar su eficacia. Además conseguir un grupo representativo de pacientes afectados de EA que puedan ser controlados y seguidos tampoco resulta nada sencillo.

Por otro lado, y se trata de algo que nos parece falto de toda ética, hemos de criticar seriamente el que cada día se publiquen en diferentes medios de comunicación y de prensa científico-médica los hallazgos más representativos sobre las nuevas terapias que se pueden llevar a cabo, sin haber sido probadas con suficiente seriedad y sin que ofrezcan garantías demostradas de eficacia en la EA. Estos resultados, publicados a veces de forma sensacionalista, han de ser moderados, pues a la larga pueden ocasionar falsas esperanzas y graves frustraciones²⁹. Por eso actualmente, para aprobar cualquier medicamento, se necesitan dos cosas: a) elaborar una investigación esta-

dística que demuestre la efectividad terapéutica de la sustancia que se pretende registrar como medicamento, y b) efectuar un estudio riguroso sobre los efectos secundarios que esa sustancia puede ocasionar en el organismo humano. Del mismo modo, también se hace necesario, para aprobar finalmente el medicamento, conocer las bases fisiológicas y bioquímicas en que se basa su actividad farmacológica.

La mayor parte de los ensayos clínicos con enfermos de Alzheimer se llevan a cabo en pacientes recluidos en centros médicos, en instituciones de cuidados crónicos o en hospitales psiquiátricos. Allí la práctica del consentimiento informado debe ser vigilada mucho más, no sólo porque la situación lo requiera, sino porque los pacientes están más desprotegidos de posibles abusos o violación de su autonomía y corporalidad³⁰⁻³². En los casos en que sea posible la obtención directa y correcta del consentimiento informado en pacientes con EA, deberá hacerse según los protocolos establecidos, pero en los casos en que por incapacidad o incompetencia de la persona enferma sea imposible deberán tenerse muy en cuenta las decisiones sustitutivas o delegadas. Con todo, siempre habrá de tenerse presente que sólo será ético aplicar nuevas medidas farmacológicas en enfermos de Alzheimer cuando los beneficios científicos, suficientemente probados, sean superiores a los riesgos³³.

Por otro lado, establecer unas reglas precisas para otorgar a un determinado compuesto químico la consideración de fármaco, así como la vigilancia y el control por parte de las autoridades sanitarias sobre la fabricación y comercialización de un determinado medicamento, ha sido un factor importante en la mejora de la sanidad. Pero han sido los ensayos clínicos los que realmente han posibilitado, mediante la evaluación y verificación de los efectos positivos para la salud, que se contribuya al desarrollo de nuevos y mejores fármacos. En este sentido, en los últimos años se ha introducido la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), que ha sido empleada para valorar la eficacia terapéutica de los tratamientos en diversos ensayos clínicos³⁴, así como el Syndrom KurzTest (SKT), un test desarrollado en Alemania cuya utilidad radica en documentar la eficacia de ensayos clínicos y farmacológicos con pacientes que padecen alguna forma de demencia³⁵.

Sin embargo, en el caso de la EA este proceso de valoración de la eficacia terapéutica se complica, ya que no resulta fácil aplicar estas pautas para la aprobación de los nuevos fármacos que presuntamente tienen una función benéfica para el tratamiento sintomático de esta enfermedad. En primer lugar, el origen etiopatogénico de la enfermedad no está claro, con lo que se produce la terrible paradoja de que, si no se sabe cuál es el origen real de la enfermedad, es casi imposible detectar un remedio totalmente válido. Con esto no queremos cerrar las puertas a la investigación científica, pero sí reconocer con humildad lo poco que todavía hay, así como los tra-

tamientos aproximativos o de "cura aparente" que hoy día se están empleando³⁶. A esta incertidumbre de no conocer las causas de aquello que hay que curar hay que sumar, en segundo lugar, la enorme dificultad práctica de demostrar que esa sustancia realmente cura o palió el desarrollo neurodegenerativo de la EA. Pero la EA es una enfermedad de evolución atípica, tanto de unos pacientes a otros como de la interrelación de muchos de sus síntomas, a la vez que suficientemente extendida en un gran sector de la población. Esto quiere decir que una investigación suficientemente rigurosa deberá tomar una muestra bastante amplia y con un nivel de heterogeneidad igualmente adecuado. Indudablemente este estudio exigiría un margen de observación de los casos muy dilatado, y unos costes humanos y económicos extraordinariamente elevados.

Con estas dificultades no queremos decir que se pueda experimentar cualquier tipo de sustancia (que no haya pasado todos estos controles) con cualquier enfermo, ni mucho menos, pero sí advertir de la necesidad de recabar todavía muchos más datos sobre la EA, y sobre el modo y la manera concretos en que afecta a las personas que la padecen. Pero a pesar de estas dificultades, hoy día se está ensayando continuamente con nuevos y potentes fármacos, la mayor parte de ellos de efectos colinérgicos, para estudiar la eficacia y los potenciales efectos terapéuticos para los enfermos de Alzheimer³⁷. Muchos de estos ensayos clínicos están siendo llevados a cabo por laboratorios e industrias farmacéuticas como Cognex, Parke-Davis, Warner-Lambert Company, Morris Plains, etc.³⁸, pero aunque la mayoría de los fármacos prometen efectos importantes en la reducción o paralización de los efectos de la EA, todavía no es posible anticipar un futuro terapéutico totalmente prometedor.

Siguiendo los principales sistemas neuroquímicos afectados por la EA, López Pousa sistematiza los principales fármacos que se han ensayado al respecto y señala los que están en vías de desarrollo, los que se están empleando o los que se están desechando por ineficaces. Siguiendo su propio esquema, señalamos dichos tratamientos farmacológicos para cada uno de los sistemas neurológicos afectados (todos ellos tienen especial relevancia en las fases inicial y media de la EA)³⁹:

a) *Sistema colinérgico*. Como afirma López Pousa, la disfunción colinérgica sirvió de base para iniciar los primeros ensayos clínicos y primeros tratamientos. Se han ensayado numerosos fármacos, que según su mecanismo de acción se clasifican en⁴⁰: precursores de la acetilcolina (lecitina, colina, CDP-colina), agentes liberadores de acetilcolina (aminopiridinas, linopiridina), agonistas colinérgicos (betanecol, RS-86, pilocarpina arecolina, oxotremorina, nicotina, SB-202026) y anticolinesterásicos (fisostigmina, eptastigmina, metrifonato, pirdostigmina, tetrahidroaminoacridina o tacrina, donepezilo, SDZ-ENA-713, velnacrina, suronacrina, galantamina, huperzina A, NX-066, KA-672). La mayor parte de estos fármacos han

sido testados y se ha verificado su eficacia. Aunque los que han dado resultados más positivos son CDP-colina, betanecol, RS 86, fisostigmina, tacrina, donepezilo, SDZ-ENA-713 y SB-202026. El resto, o bien sigue todavía en fase de estudio y de mejora, o bien ha dejado de ensayarse con ellos, ya sea por su bajo rendimiento o por tener efectos secundarios graves⁴¹.

b) *Sistema catecolaminérgico*. Entre los fármacos utilizados para corregir la disfunción del sistema catecolaminérgico se encuentra la bromocriptina (agonista dopaminérgico) y la clonodina y la guanfacina (agonistas alfa-2). Estos fármacos tuvieron buenos resultados, al igual que el MAO-B (inhibidor de la monoaminoxidasa-B)⁴².

c) *Sistema serotoninérgico*. Para corregir alteraciones del sistema serotoninérgico se dispone de diversos fármacos que actúan sobre el metabolismo de la serotonina. El ondansetrón mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con EA, aunque no de forma significativa⁴³.

d) *Sistemas neuropeptidérgicos*. Para la corrección de las alteraciones en el sistema peptidérgico se han utilizado distintas sustancias. La más estudiada a sido la somatostatina (hormona inhibidora de la secreción de la hormona de crecimiento), que se encuentra distribuida extensamente en el sistema nervioso central (SNC) y cuyas concentraciones se ven alteradas en esta enfermedad. Otras sustancias, como la corticotropina (ACTH), la vasopresina (VP) o la tiroliberina (TRH), fueron observadas en este sentido, aunque sus resultados no fueron del todo satisfactorios en pacientes con EA⁴³.

e) *Otras alteraciones neuroquímicas*. Para corregir otras alteraciones mentales se emplean agentes vasoactivos, como la co-dergocrina mesilato (efectos vasodilatador y neurometabólico); antagonistas de los canales del calcio, como el nimodipino (retardan la muerte celular y el desarrollo de la enfermedad bloqueando el aumento de calcio intracelular); agentes nootropos, como el piracetam (protegen el metabolismo oxidativo de las células del SNC); estabilizadores de membrana, como los gangliósidos y la fosfatidilserina (actúan neurotrópicamente alterando la fluidez y el estado funcional de la membrana neuronal), etc.⁴³.

Muchos de los fármacos con los que se ha experimentado sólo han demostrado que es posible retrasar la aparición de los síntomas o amortiguar los que ya se están dando. Los medicamentos que se emplean actualmente son meramente paliativos y actúan como soporte neuro-metabólico y vasoactivo para facilitar el metabolismo neuronal. Son eficaces únicamente en un determinado número de pacientes y presentan, por lo general, una elevada toxicidad que limita su uso. Por otro lado es impredecible decir qué efectos, positivos o negativos, van a tener a corto y a largo plazo. Asimismo, la duración de los ensayos dependerá siempre del tiempo que se precise para observar la respuesta y del tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

En investigación clínica se hace cada vez más imprescindible la existencia y misión de los llamados comités de ética de investigación clínica o de ensayos clínicos, sobre todo para no dejar todo el peso del experimento en manos del equipo sanitario o al libre arbitrio de los investigadores y técnicos que participan en el mismo⁴⁴.

Los Comités Institucionales de Ética para la investigación biomédica, más comúnmente conocidos y designados como comités éticos de ensayos clínicos, tienen una función consultiva, aunque ejercen un "poder" de referencia moral bastante amplio para los profesionales dedicados al estudio y la experimentación con animales y humanos. Su cometido es examinar la naturaleza, objetivos y métodos de los proyectos de investigación que se pretende llevar a cabo. Tienen por misión, por tanto, valorar, aprobar o rechazar y supervisar dichos proyectos. Estos comités deberán actuar independientemente de promotores e investigadores, y su función será valorar las facetas metodológicas, éticas y legales del proyecto de investigación propuesto. Al proponer un ensayo al comité, éste deberá considerarlo⁴⁵:

a) La idoneidad del investigador en relación a su cualificación, experiencia, medios y facilidades disponibles.

b) La adecuación del protocolo en relación a los objetivos del estudio, su validez científica y la justificación de riesgos predecibles e inconvenientes frente a los beneficios potenciales de los sujetos.

c) El tipo de información que se facilitará a los enfermos, familia y representantes legales.

d) Las previsiones de compensación económica y tratamiento en caso de daño o muerte de un sujeto, si es atribuible al estudio clínico, y cualquier indemnización o seguro para cubrir la responsabilidad del investigador y del promotor.

e) El grado de compensación económica de los investigadores y participantes en el ensayo clínico.

Además, entre los aspectos éticos que deben evaluar los comités éticos, Gracia destaca los siguientes puntos, que bien nos pueden servir, a modo de protocolo ético de actuación, como conclusión a los problemas que representa ensayar clínicamente en laboratorio o en pacientes para luchar contra la EA. Estos pasos son⁴⁶:

1. Evaluación científica del protocolo:

a) Naturaleza y objetivos de la investigación: objetivo del ensayo.

b) Fundamento científico de la investigación: razones para su ejecución.

c) Diseño de la investigación: tipo de ensayo (controlado, estudio piloto), diseño del ensayo (grupos paralelos, diseño cruzado, doble ciego, simple ciego), medidas para reducir sesgos.

d) Metodología de recogida y procesamiento de datos: métodos para el cómputo y cálculo de efectos, métodos estadísticos a emplear, justificación estadística del tamaño de la muestra.

e) Competencia del investigador: investigador principal o equipo, servicio al que pertenecen, institución en que se realizará.

2. Evaluación ética del protocolo:

a) Principio de beneficencia:

- Riesgo mínimo.
- Ratio riesgo/beneficio.
- La moralidad del placebo.

b) Principio de justicia:

- Selección equitativa de sujetos.
- Especificidad de los sujetos del ensayo (p. ej., enfermos mentales, incapacitados o incompetentes, etc.).
- Compensación de daños.

c) Principio de autonomía:

- Consentimiento informado.
- Niveles de información.
- Niveles de consentimiento.
- Decisiones de sustitución.
- Consentimiento en casos de riesgo mínimo.
- Formularios.
- Intimidad y confidencialidad de los datos.

d) Comprobación de resultados:

- Regla de oro (haz al otro lo que te gustaría que hicieran contigo y no hagas a los demás lo que no te gustaría que te hicieran a ti).
- Imperativo categórico (actúa de tal modo que puedas querer que la máxima de tu voluntad se convierta en ley universal y trata a la humanidad en tu persona y en la persona del otro siempre como un fin y nunca como un mero medio).

e) Toma de decisión final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine RJ. An ethical perspective. En: Spilker R, editor. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press, 1990; p. 153-62.
2. Díaz-Rubio E, coordinador. El ensayo clínico en oncología. Madrid: Zeneca Farma, 1995.
3. Bosch F, coordinador. Aspectos conceptuales del ensayo clínico. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 2000.
4. Pascual Gómez J, coordinador. El ensayo clínico en neurología. Madrid: Zeneca Farma, 1999.
5. García SG, director. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001.
6. Garrido-Lestache S. Manual de buena práctica clínica. Madrid: Mediforum/Glaxo Wellcome, 1996.
7. Zamora E. Dimensión ética de la investigación clínica. En: Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Jornadas Académicas de Bioética. Sevilla: Fundación Sevillana de Electricidad, 1995; p. 59.
8. Forment E. Algunos principios metafísicos de la bioética. Veritas 1991;36:30.
9. Herránz G. La Bioética en la investigación del ser humano. Medicina y Ética 1994;5:316.
10. McCormick RA. Consentimiento subrogado en la experimentación. Labor Hospitalaria 1995;237:272.
11. López-Pousa S, Lombardia C, Vilalta J. Ensayo clínico en la enfermedad de Alzheimer. En: Pascual Gómez J, coordinador. El ensayo clínico en neurología. Madrid: Zeneca Farma, 1999; p. 69-76.
12. López-Pousa S, et al. Ensayo clínico en la enfermedad de Alzheimer. En: Pascual Gómez J, coordinador. El ensayo clínico en neurología. Madrid: Zeneca Farma, 1999; p. 71.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ensayos clínicos en España (1982-1988). Monografía Técnica n.º 17. Anexo 4: The Belmont Report. Madrid: Comisión Nacional para la protección de personas objeto de la experimentación biomédica y de la conducta, 1990; p. 132.
14. Gracia D. Bioética clínica. Santa Fé de Bogotá: El Búho, 1998; p. 139.
15. Levine RJ. An ethical perspective. En: Spilker R, editor. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press, 1990; p. 153-5.
16. Gómez R. Problemas morales de la existencia humana. Madrid: Magisterio Español, 1980; p. 54-5.
17. Gómez R. Problemas morales de la existencia humana. Madrid: Magisterio Español, 1980; p. 55.
18. Levine RJ. An ethical perspective. En: Spilker R, editor. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press, 1990; p. 153.
19. Appelbaum PS. Examining the ethics of human subjects research. Kennedy Institute of Ethics Journal 1996;6:284.
20. American Geriatrics Society Ethics Committee. Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia. Journal of the American Geriatrics Society 1998;46:1308.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ensayos clínicos en España (1982-1988). Monografía Técnica n.º 17. Anexo 4: The Belmont Report. Madrid: Comisión Nacional para la protección de personas objeto de la experimentación biomédica y de la conducta, 1990; p. 136-8.
22. American Geriatrics Society Ethics Committee. Informed Consent for Research on Human Subjects with Dementia. J Am Geriatr Soc 1998;46:1308-10.
23. American Geriatrics Society Ethics Committee. Making Treatment Decisions for Incapacitated Older Adults Without Advance Directives. J Am Geriatr Soc 1996;44:986-7.
24. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. Med Clin (Barc) 1993;101:20-3.
25. Gracia D. Bioética clínica. Santa Fé de Bogotá: El Búho, 1998; p. 143.
26. Gracia D. Bioética clínica. Santa Fé de Bogotá: El Búho, 1998; p. 146.
27. Zamora E. Dimensión ética de la investigación clínica. En: Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Jornadas Académicas de Bioética. Sevilla: Fundación Sevillana de Electricidad, 1995; p. 55-6.
28. Zamora E. Dimensión ética de la investigación clínica. En: Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. Jornadas Académicas de Bioética. Sevilla: Fundación Sevillana de Electricidad, 1995; p. 56.
29. Bravo R. Aspectos éticos de las publicaciones científicas. Jano 1997;1208:74-6.
30. Post SG. Alzheimer's disease: ethics and the progression of dementia. Clinics in Geriatric Medicine 1994;10:379-84.
31. High DM, Whitehouse PJ, Post SG, Berg L. Guidelines for addressing ethical and legal issues in Alzheimer disease research: a position paper. Alzheimer Dis Assoc Disord 1994;8(Suppl 4):66-74.
32. Sachs GA. Advance consent for dementia research. Alzheimer Dis Assoc Disord 1994;8:19-27.
33. Cutler NR, Sramek JJ. Scientific and ethical concerns in clinical trials in Alzheimer's patients: the bridging study. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48:425.
34. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984;141:1356-64.

35. Bertrán-Serra I. Validación española del Syndrom KurzTest (SKT). En: VV.AA. I Conferencia Nacional Alzheimer. Libro de resúmenes. Pamplona: AFAF, 1998; p. 26.
36. Cacabelos R. Demencia senil: estrategias para una década. *Rev Clin Esp* 1991;189:52.
37. Cutler NR, Sramek JJ. Scientific and ethical concerns in clinical trials in Alzheimer's patients: the bridging study. *Eur J Clin Pharmacology* 1995; 48:422.
38. Whitehouse PL. Future prospects for Alzheimer's disease therapy: ethical and policy issues for the international community. *Acta Neurol Scand* 1996;165:146.
39. López Pousa S, Serra Mestres J. Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1998;26;1054-60.
40. López Pousa S, Serra Mestres J. Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1998;26;1056. (Para una visión panorámica de los ensayos clínicos que se han ido realizando en los últimos 20 años con agentes colinérgicos en la EA puede verse la tabla que presenta el Dr. Cacabelos en: Cacabelos R. *Enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: J. R. Prous Editores, 1991; p. 317-8).
41. López Pousa S, Serra Mestres J. Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1998;26;1056.
42. López Pousa S, Serra Mestres J. Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1998;26;1056-7.
43. López Pousa S, Serra Mestres J. *Tratamiento médico de la enfermedad de Alzheimer*. *Rev Neurol* 1998;26;1057.
44. Gracia D. *Bioética clínica*. Santa Fé de Bogotá: El Búho, 1998; p. 148.
45. Casado A. Normas de buena práctica clínica. En: Díaz-Rubio E, coordinador. *El ensayo clínico en oncología*. Madrid: Zeneca Farma, 1995; p. 70.
46. Gracia D. *Bioética clínica*. Santa Fé de Bogotá: El Búho, 1998; p. 148-149.