

Los fines de la medicina

Florencia Luna

Observatori de Bioètica i Dret. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia: Dra. Florencia Luna.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Avda. Rivadavia, 1917. CP C1033AAJ Buenos Aires. Argentina.

Correo electrónico: florlduna@pccp.com.ar

Introducción

En este trabajo presentaré algunos de los desafíos que se plantean actualmente respecto a la investigación internacional multicéntrica, cuyo eje será la polémica que ésta suscita. El campo de batalla está compuesto por los documentos internacionales que brindan pautas éticas acerca de la investigación: la declaración de Helsinki y las Normas Éticas Internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos de la CIOMS-OMS¹.

Los documentos en su contexto

La Declaración de Helsinki fue presentada por la Asociación Médica Mundial (WMA) en 1964 como una alternativa al Código de Nuremberg. Se trata de un documento breve que estipula los principios básicos que deben regir toda investigación. Durante estos años se han realizado varias modificaciones, pero ninguna de ellas de forma sustancial. Sólo la última modificación, comenzada en 1998 y finalizada en octubre de 2000, varía los puntos básicos, y ha generado una fuerte polémica que todavía perdura.

El segundo documento, que se denominará "Guías de la CIOMS", se elaboró en 1993. Tuvo como objetivo complementar la Declaración de Helsinki, explicitarla y, fundamentalmente, aplicarla a las poblaciones vulnerables. Éste es el caso de la Guía número 8, que considera la situación de las comunidades y los países con escasos recursos. A su vez, en 1998 se resolvió modificarlas, y actualmente aún persiste su revisión con fuertes disidencias internas.

Lo que resulta relativamente inusual es que en estos momentos los documentos internacionales tienen una cierta repercusión sobre las políticas distributivas transnacionales. Quizás por este motivo, las discusiones resulten tan encarnizadas. A diferencia de otras épocas, en las que estos documentos incidían en la consideración del sujeto de investigación (p. ej., la exigencia de que se solicitara el consentimiento informado o que el protocolo fuera evaluado por un

comité independiente), actualmente la discusión de éstos está impregnándose de problemas jurídicos, de redistribución, eficiencia, costes y beneficios.

Algunos de los factores que inciden en estos planteamientos son la globalización de la investigación, la fuerte inserción de la industria farmacéutica, la presión de las ONG que alertan respecto a los ensayos cuestionables y la memoria de pasados abusos y la explotación en esta área... Uno de los elementos que atiza el fuego de esta polémica es la percepción de las crecientes desigualdades.

Así es como la revista médica *The Lancet* señalaba que menos del 10% del presupuesto (unos 50-60 billones de dólares) que se destina a la investigación se utiliza para cubrir el 90% de las enfermedades en todo el mundo². Aun si se admite que se conocen las curas de estas enfermedades, y que el problema es la falta de decisión política o simplemente la misma pobreza, es indudable que se utiliza muy poco dinero para cubrir las investigaciones en torno al gran coste que acarrea el conjunto de estas enfermedades en el mundo, y hay muchas enfermedades sobre las cuales se requiere investigación, como en el caso de Argentina respecto al Chagas o el Hanta virus. Parte de estos resultados tan magros están ligados a la presencia de la industria privada en la investigación. Pero no toda la investigación depende de la industria privada; hay una serie de organismos internacionales y nacionales cuyos intereses son o deberían ser diferentes. Así pues, puede observarse que la mayoría de los esfuerzos alivian el peso de las enfermedades y la mortalidad de las comunidades opulentas, cuyos integrantes pueden pagar por estos productos. Un ejemplo de ello es que gran parte de la investigación actualmente está dirigida a las enfermedades relacionadas con la vejez, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, etc. Resulta obvio señalar que para poder beneficiarse de estas investigaciones hay que "lograr" llegar a una edad avanzada. Esto puede resultar casi imposible en algunas regiones. Considérese que, si bien la expectativa de vida en muchos países ha aumentado —se prevé una expectativa de vida alrededor de los 80 años—, en otros, como en los de África subsahariana, está descendiendo, incluso por deba-

jo de los 40 años. Nótese, por ejemplo, el viraje de la investigación en genética. La última tendencia es alejarse de las enfermedades puramente genéticas (que en general son muy raras) para dedicarse a las enfermedades multifactoriales, como los diferentes tipos de cáncer, que tienen un mercado mucho más amplio y atractivo.

Éste es el telón de fondo sobre el cual se están discutiendo los documentos mencionados.

¿En qué consiste la investigación actualmente?

Antes de comenzar con la polémica, se explicitarán algunos puntos básicos de lo que se conoce como investigación clínica biomédica. Por ejemplo, el estudio de nuevos fármacos.

En general, se trata de una investigación internacional multicéntrica. Esto es, la investigación se diseña en Harvard o en el Johns Hopkins y se repite en Uganda, Buenos Aires (Argentina), Perú o Tailandia. Incluye diferentes fases que, a su vez, tienen distintos objetivos. El proceso de desarrollo de fármacos tiene al menos 3 fases. La primera fase incluye a 10-50 personas, en general voluntarios sanos. Estudia la forma en que el fármaco es tolerado, metabolizado y excretado. La segunda fase incluye a 50-200 personas e intenta determinar la eficacia. La tercera fase se expande a 1.000 personas o más y trabaja sobre la seguridad y la eficacia del fármaco.

Las investigaciones, en general, adoptan el diseño de doble ciego y aleatorizado. En una investigación clínica se divide a los participantes en al menos 2 grupos. Unos prueban el nuevo fármaco y otros el “mejor tratamiento probado” hasta ese momento (o en caso de no haber tratamiento, o que éste tenga serios efectos secundarios, se puede utilizar placebo, esto es, una sustancia inerte).

Se utiliza el término “doble ciego” porque ni el sujeto de investigación ni el investigador saben a qué tratamiento fue asignado, y el término “aleatorizado” porque tal inclusión se dirige al azar. Los grupos con que se compara el nuevo fármaco se denominan “controles”.

Este modelo es considerado el estándar en investigación y las agencias regulatorias que aprueban el uso de tales fármacos, en general, exigen este tipo de diseño.

Parte del debate que se plantea gira en torno a ciertos aspectos de este proceso. Así, me centraré en los elementos más polémicos de estos documentos.

Por un lado, se plantea cuáles deben ser las obligaciones de los investigadores durante la investigación: por ejemplo, el “estándar” de tratamiento y el cuidado brindado a las personas que participan de las investigaciones, las posibles excepciones en el tipo de tratamiento proporcionado como control en los países en vías de desarrollo, o la lógica de la utilización de placebo.

Por otro lado, se plantea cuáles deberían ser las obligaciones de los investigadores y financiadores una vez que finaliza el estudio: ¿debe brindarse el tratamiento si éste fue exitoso?, ¿a quiénes?, ¿a los que participaron de la investigación en grupo placebo, a la comunidad?, ¿debe brindarse algún otro tipo de beneficio a la comunidad?

Si bien las discusiones están enmarcadas en términos científicos o de obligaciones éticas hacia los sujetos de investigación, es interesante tener en cuenta una lectura de las mismas desde la problemática de la distribución de recursos, una de las variables implícitas, omitida expresamente.

Obligaciones durante la investigación

¿Cuál es el tratamiento adecuado?

Si se analizan las obligaciones durante la investigación, el punto más polémico es el cuidado que recibirán los participantes. En este momento la polémica está centrada en el tipo de tratamiento suministrado y en el criterio de uso del placebo. Es decir, qué se debe brindar al grupo control, frente a la del nuevo fármaco.

La versión vigente de la Declaración de Helsinki hasta el año 2000 exigía dar “el mejor tratamiento probado”^{*} a todo participante en una investigación. Frente a esto, en las versiones previas del actual documento, posteriormente desechadas, se propuso suministrar al segundo grupo la “mejor terapia alcanzable y sustentable” en el país en el que se efectúe la investigación. Admitir esto hubiera implicado la inaceptable situación de no proveer ningún tipo de tratamiento; ya que hay países en los cuales “nada” es el “estándar”. Considérese, por ejemplo, la situación de algunos países de África subsahariana, asolados por el sida, cuyo gasto en salud por persona al año es de 6 dólares.

Aun si se logra saber en qué consiste la “mejor terapia alcanzable” (¿cuál es el parámetro, la población urbana o rural?, ¿quiénes pueden tomar tal decisión?, etc.), posiblemente tal tratamiento resulte altamente deficiente. Pero lo será aún más si se pone como condición que sea sustentable, esto es, que pueda mantenerse una vez se retiren los fondos para la investigación.

Una propuesta aún más cuestionable es la que sugirió proporcionar “el tratamiento estándar”. Este término ambiguo, proveniente del inglés, puede significar el estándar de la práctica cotidiana (esto es, el tratamiento habitual), o también el estándar que alguien debe cumplir (p. ej., para ser aceptado en una universidad), el objetivo o el ideal al que se debe tender para poder ingresar³.

Muchos de los propulsores de la terapia estándar incluyen el primer sentido señalado. No se intenta un mínimo esfuerzo para mejorar la situación base. Y resulta particularmente abusiva cuando “nada” es el estándar.

Uno de los puntos que se debe observar es que con estas nuevas propuestas se introduce un doble estándar en investigación: uno para países con recursos que pueden brindar las mejores terapias en uso, y otro para países que cuentan con fondos reducidos y cuyo sistema sanitario es deficiente. Para comprender el alcance del problema, debe recordarse que se trata de investigaciones internacionales financiadas

^{*}Una de las críticas giró en torno de la noción de “probado”: qué significa que algo está probado, cuáles serían tales criterios, etc. Se señalaba que muchos tratamientos habituales y aceptados no están “científicamente probados”.

por países industrializados, realizadas en países con escasos recursos, algunas de las cuales no podrían llevarse a cabo en los países financiadores.

Un doble estándar, basado en criterios de eficiencia, tiene una clara contrapartida económica. En ciertos casos, las medicaciones son muy caras. Éste es el caso de la investigación respecto al sida: la provisión de antirretrovirales cuesta alrededor de 10.000-15.000 dólares por persona al año, y debe mantenerse durante toda la vida. No tener que proporcionar un tratamiento antirretroviral a los sujetos que participan en estos ensayos, indudablemente, disminuye los costes. Así, los países con escasos recursos resultan ideales para comparar el nuevo fármaco frente a “nada”; con frecuencia, las regulaciones de estos países son más flexibles y las poblaciones son “vírgenes” en términos de utilización de medicamentos.

En octubre de 2000, tras encendidos debates, la Asociación Médica Mundial aprobó una nueva versión. Ésta requiere en su párrafo 29 proveer los mejores tratamientos disponibles (*best current*), e incorpora elementos previamente no considerados que resultan cada vez más importantes. Por ejemplo, el papel del control de los comités de ética (párrafo 13), así como el requerimiento de informar, tanto al comité como al sujeto de investigación, los posibles conflictos de interés, la financiación, los patrocinadores, las filiaciones institucionales (párrafos 13 y 22). También señala las reglas de publicación y de obligaciones éticas (párrafo 27).

Nótese, sin embargo, que respecto al tratamiento y los cuidado brindados, si bien se mantiene un único parámetro, éste ya no es “la mejor terapia probada”. Se dio un paso atrás al requerir el mejor tratamiento disponible (*current*), aunque debe reconocerse que se mantuvo la idea de un único parámetro internacional.

El debate sobre el placebo

El segundo punto en cuestión gira en torno al uso del placebo y su posible flexibilización. Alrededor de este punto se plantea actualmente el debate más feroz.

Hasta ahora, el uso de placebo se justificaba cuando las condiciones no tenían una terapia estándar (p. ej., el sida en los años ochenta). También en los casos de enfermedades cuyas terapias tenían una eficacia cuestionable o muy baja, o cuyo tratamiento implicaba una frecuencia muy elevada de efectos secundarios adversos.

Este criterio se mantuvo en la versión de la Declaración de Helsinki de 2000. Sin embargo, probablemente por la presión de las grandes agencias regulatorias (FDA-EMA), de poderosos organismos de investigación de Estados Unidos (NIH) y, por supuesto, de la industria farmacéutica..., a un año de aprobada la Declaración de Helsinki, en octubre de 2001, la Asociación Médica Mundial divulgó una nota de “clarificación”. En ella se reafirma que hay que tener sumo cuidado en los ensayos clínicos con placebo y que esta metodología debe utilizarse en ausencia de una terapia probada. No obstante, también se afirma que un ensayo con placebo puede ser aceptable, aun si hay una terapia probada disponible, en los siguientes casos:

- Cuando por razones apremiantes, científica y metodológicamente válidas, su uso sea necesario para determinar la eficacia o la seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico.

- Cuando un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico se investiga para una afección menor y los pacientes que reciben placebo no sufrirán un riesgo adicional o un daño serio o irreversible.

Esta oscura clarificación parece implicar que, por razones “apremiantes y científicamente válidas” –no queda claro si también por razones metodológicas–, se puede brindar un placebo, aun si hay un tratamiento probado y disponible... Nótese que la segunda cláusula (que “no implique un daño serio o irreversible”), que sería la más importante, está formulada como una disyunción y no una conjunción y, por tanto, puede ser obviada.

El argumento general a favor de la flexibilización del placebo señala que el estudio con placebo es el patrón de referencia científico, es eficiente, brinda resultados rápidos y precisa una menor cantidad de sujetos de investigación. Paralelamente, es necesario destacar que cada día que se tarda en aprobar un fármaco le cuesta a la industria aproximadamente 1.300.000 dólares. Otro tipo de razonamiento que complementa los anteriores señala que, como tales personas no reciben tratamiento en sus países, al comparar los nuevos fármacos frente a placebo, no se les niega el tratamiento⁴. A estos sujetos no se les dejaría en una peor situación. Así se justificó el intento de probar, en países de Latinoamérica, el fármaco surfaxin frente a placebo en recién nacidos prematuros con problemas respiratorios, cuando hay tratamientos probados eficaces que pueden salvar la vida de esos niños (otro tipo de surfactantes ya aprobados por la FDA)⁵. Como en algunos hospitales “nada” era la terapia estándar, se argumentó que, con la investigación, al menos los que recibieran el tratamiento experimental tendrían una oportunidad de sobrevivir.

La clarificación de la Declaración de Helsinki, antes mencionada, resulta bastante problemática. Sin embargo, una de las versiones debatidas en enero de 2002 de la guía de la CIOMS (N 11)* sobre placebo va todavía más allá. Además de adherirse a la Declaración de Helsinki, pretende incluir cualquier tratamiento local como “comparador” en países de escasos recursos. Y aunque pone algunas condiciones, abre la puerta para utilizar en una investigación como tratamiento alternativo el nuevo fármaco que se va a testear, los cuernos de rinoceronte, las sustancias no probadas y sospechosamente ineficientes...

La justificación de este planteamiento tiene en consideración las válidas razones del orden de la salud pública; por ejemplo, la necesidad de comparar un fármaco con los tratamientos habituales y no con tratamientos excelentes pero inaccesibles... El difícil problema que se suscita es cómo filtrar las investigaciones realmente valiosas, que tienen sentido

*<http://www.cioms.ch/guidelines> Debido al fuerte debate interno, finalmente se propusieron 2 versiones alternativas. Aquí se menciona la propuesta de la primera versión.

para determinadas políticas públicas en regiones de escasos recursos, de las investigaciones que buscan meros réditos económicos y abusan de las situaciones especialmente desfavorables de estas comunidades. Indudablemente, hay serios problemas en salud pública que una propuesta más flexible podría responder. El desafío reside en elaborar códigos con los criterios adecuados para permitir la realización de ciertas investigaciones necesarias y cribar las cuestionables, lamentablemente, llevadas a cabo con frecuencia.

Como resultará obvio, la aceptación de un doble estándar o el uso flexible de placebo implica disminuir los costes y abrir la puerta a las investigaciones controvertidas realizadas en poblaciones de por sí vulnerables.

Una de las cuestiones es si por criterios económicos o de buena metodología se puede poner en riesgo la vida y la salud de las personas. No se trata sólo de no dejarlos en una situación peor, sino de no tratarlos injustamente. Por otra parte, no está claro que los sujetos participantes o sus comunidades vayan a recibir algún beneficio. Y esto se puede relacionar con la última controversia.

¿Hay obligaciones una vez finalizada la investigación?

En este punto, los códigos y documentos internacionales de ética están avanzando sobre la situación. Una de las propuestas novedosas, que aparece en la Declaración de Helsinki y en documentos tan importantes como el reporte de la Comisión Nacional de bioética de Estados Unidos⁶ (que le dedica 3 recomendaciones específicas*, considera las obligaciones no sólo durante la investigación sino después de ésta. Si bien ya el documento de la CIOMS de 1993 adelanta este tema, es la primera vez que se sugiere en la Declaración de Helsinki**. Así, cada vez con mayor dedicación se están explorando los posibles beneficios a la comunidad y a los sujetos de investigación, a través de la introducción de acuerdos previos que pauten los beneficios que la comunidad obtendría. Esta novedosa propuesta no está exenta de problemas. Algunos de los temas a discutir son los siguientes:

- ¿En quién debe recaer la última responsabilidad para determinar si el beneficio a la comunidad es adecuado? ¿Es una determinación ética que debe ser tomada por el comité de ética o una determinación política que corresponde al gobierno? Y, si corresponde al gobierno, ¿a qué nivel?
- ¿Qué concepto de comunidad es el adecuado?

*Se trata de las recomendaciones 4.1, 4.2 y 4.3, en las que se señala que se deberán hacer esfuerzos para hacer accesible a todos los participantes las intervenciones experimentales (el protocolo deberá describir la duración, la extensión y la financiación); describir al comité de ética las negociaciones previas para hacer estas intervenciones accesibles o explicar, en su defecto, por qué la investigación es relevante para ese país, aun si no es accesible y, finalmente, instar a hacer acuerdos previos para brindar los beneficios de la investigación o las intervenciones eficaces.

**El artículo 19 señala que la investigación médica sólo se justifica si hay posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

– ¿Cómo se asegura que la comunidad sea adecuadamente representada?

– ¿Qué tipos o combinaciones de beneficio son necesarios y/o suficientes?

– ¿Hay un papel que pueda desempeñar una “tercera parte” independiente, mediadora o árbitro? Si lo hay, ¿quién lo asumiría?

Aun reconociendo estas dificultades, se puede observar que esta última estrategia considera seriamente las responsabilidades de los agentes de investigación. Y, lo que es más importante, las considera no solamente durante la investigación sino cuando ésta concluye, ya que es frecuente que toda la infraestructura desarrollada para la investigación se desmantele una vez finalizada, lo que se ha denominado como “investigación safari”. O que la población con la cual se probó un fármaco con éxito se quede después sin tratamiento o, en el mejor de los casos, se suspenda éste hasta que el fármaco sea introducido en el mercado.

Lo interesante es que estos últimos desarrollos pueden ir más allá de la provisión de medicamentos, y apuntan también a la posibilidad de otro tipo de beneficios; por ejemplo, capacitar a la comunidad, entrenar a médicos e investigadores y brindar una cierta infraestructura necesaria. Esto puede variar según las necesidades de cada comunidad. Por ahora, estas últimas representan nuevas propuestas teóricas. Sin embargo, señalan una mayor conciencia de algunos de los problemas presentes en las investigaciones y de ciertos desequilibrios evidentes entre las poblaciones industrializadas y las que no lo están.

Estas propuestas tienen sus detractores, que sostienen que son muy difíciles de llevar a cabo, ponen freno a la investigación y son demasiado idealistas.

Conclusión

Uno de los aspectos que estas discusiones suscitan es cuál debe ser el papel de los códigos de ética en investigación. Ante la falta de respeto de éstos en relación con las investigaciones acerca del sida, los surfactantes para recién nacidos, la zidovudina para embarazadas, etc., uno de los planteamientos es que estos documentos deben acomodarse a las prácticas actuales de la investigación, ya que de lo contrario son violados con frecuencia. Quienes argumentan en este sentido visualizan el papel de estos documentos adaptado a la práctica establecida y a las necesidades de la investigación actual. Los constreñimientos éticos que se deben elaborar tienen que ser aceptables y viables para los que realizan las investigaciones (investigadores, financiadores, agencias reguladoras, industria...). Requerir estándares elevados condena a la violación de estos documentos.

Quienes se oponen a esta visión de los códigos internacionales de investigación señalan que tales instrumentos no deben ajustarse a lo que de hecho sucede, sino estipular lo que debe suceder. La ética no trata del “ser” sino del “deber ser”; en este sentido, si bien estos documentos no deben ser imposibles de respetar, tienen que funcionar como instru-

mentos aspiracionales y señalar cuál es la práctica éticamente correcta.

Los documentos internacionales –meras declaraciones abstractas de principios– pueden tener una fuerte influencia sobre la redistribución de recursos en investigación y la protección de las personas que participan en tales ensayos. Aunque estos documentos sólo imponen requisitos éticos, y esto no implica una obligación legal, pueden funcionar como una base para las agencias reguladoras nacionales, como guía de los comités de ética de investigación en las normas de publicación internacionales y tener un gran peso en las conductas de los investigadores. En este sentido, su impacto no es desdeñable. Se trata de bastiones que deberían continuar defendiendo ciertos principios morales y de justicia en la distribución de recursos. La protección de las nuevas muestras de sujetos de investigación dependerá de manera esencial del resultado final de estas controversias.

Para finalizar este trabajo, me gustaría retomar la propuesta temática del libro *Los objetivos de la medicina*. Las anteriores reflexiones deberían resultar relevantes para considerar nuevamente cuáles son o deberían ser las relaciones entre la ciencia actual y la medicina, cuál es el papel que deberían tener las empresas y organizaciones que investigan, cómo incide la “privatización de la investigación” en ciencia

y cómo deben actuar los códigos de ética en este nuevo panorama científico mundial.

Bibliografía

1. CIONS-OMS. Normas Éticas Internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Ginebra: Consejo de organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1993.
2. Ramsay S. UK inquiry highlights urgent need for “research governance”. *Lancet* 2000;355:1706.
3. Macklin R. After Helsinki: unresolved issues in international research. *Kennedy Institute of Ethics J* 2001;11:17.
4. Grady C. Science in the service of healing. *Hastings Center Report* 1998;28:34-8.
5. Flaherty M, Stephans J. Pa firms asks FDA to back experiment forbidden in US. *The Washington Post*, febrero de 2001, pág. A03.
6. National Bioethics Advisory Commission (NBAC). Ethical and policy issues in international research [draft report]. Maryland, 29 de septiembre de 2000.