

EL ENSAYO CLÍNICO

“Paradigma del método científico en la investigación de medicamentos”

Decía Louis Pasteur:

“Solamente cuando pueda decir que soy capaz de vacunar con seguridad un número cualquiera de perros rabiosos, será cuando osaré pasar al hombre. Y todavía mi mano temblará, porque lo que es posible en el perro, puede no serlo en el hombre”.

Muchos de los avances que se han registrado en el terreno de la Terapéutica se deben, sin lugar a dudas, a la introducción de nuevos y potentes medicamentos, pero también es cierto que en estos avances han participado, de manera muy notable, dos innovaciones: por un lado, el empleo de métodos cuantitativos en farmacología Humana y, por otro, la introducción del **ensayo clínico controlado** obra, fundamentalmente, de autores anglosajones, entre los que ocupa un lugar destacado **Sir Austin Bradford Hill** que llegó a proclamar: *“El ensayo clínico puede demostrar, sin lugar a dudas, que el tratamiento A es, como promedio, superior al tratamiento B”.*

La evaluación clínica de los fármacos, fundada antaño en impresiones subjetivas y sometida a los avatares del dogmatismo y las fluctuaciones de la moda, ha pasado a convertirse en una disciplina

científica basada en una serie de principios y técnicas de notable precisión, y podríamos asegurar que constituyen una herramienta indispensable en la medicina actual, que aporta un apoyo muy útil al clínico en su toma cotidiana de decisiones.

DEFINICIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

En el Real Decreto 561/1993, en su artículo 2º-1(Definición de ensayo clínico con medicamentos), dice textualmente: “De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad”.

Estamos ante una **definición** cuasi descriptiva que, en opinión de *Durán*, podría simplificarse con el siguiente texto: “***una prueba científica de un fármaco, aceptada por el enfermo y amparada por la ley***”.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Doy por sobreentendido que las referencias a los ensayos clínicos, que aquí vamos a contemplar, corresponden específica y exclusivamente a los llevados a cabo con medicamentos, sabiendo que también los hay sobre métodos quirúrgicos, diagnósticos o físicos.

Uno de los primeros Ensayos Clínicos que conocemos está, cómo no, envuelto en la leyenda. Se cuenta que el rey del Ponto, Mitríades, temiendo que le envenenaran, como había ocurrido con su padre, fue tomando, durante muchos años, pequeñas cantidades de veneno. Y cuando, derrotado por los romanos, quiso morir envenenándose, no lo consiguió, por lo que tuvo que matarlo un soldado con la espada. Curiosamente, una variedad de la *triacá magna* lleva su nombre.

Todavía en el siglo XVI, en el ámbito de la cirugía, Ambroise Paré comparó la eficacia del tratamiento habitual de las heridas de guerra (cauterización con aceite hirviendo, el “grupo control”), con uno novedoso (yema de huevo, agua de rosas y trementina blanca) que sería el grupo “tratado”. El resultado fue superior con el nuevo tratamiento. Cabe, no obstante, preguntarse si la experiencia de Paré fue un ensayo clínico.

Pues, sin entrar en consideraciones bioéticas, impensables para la época, conviene recordar que Paré ensayó la nueva medida forzosamente y con

bastantes “carencias” para considerar ensayo clínico su aportación, dado que no planificó prospectivamente la “experiencia”, sino que se vio obligado a emplear el nuevo tratamiento....¡¡porque carecía de aceite para hervir y aplicar!! Tampoco los dos grupos del “estudio” eran concurrentes; pues los sufridos beneficiarios del aceite eran, en realidad, “controles históricos”. A pesar de estos defectos estructurales y de otra índole, la iniciativa de Paré se va acercando a la imagen actual del ensayo clínico.

A pesar de estos ilustrativos antecedentes, es tradicional asociar a la figura de **James Lind** el primer ensayo clínico controlado del que se tiene noticia. Este médico británico comparó la eficacia de 6 tratamientos (naranjas y limones, agua salada, vitriolo, vinagre, sidra y pasta dulce) en el **escorbuto** que sufrían los marineros del buque *Salisbury* en 1742. Llama la atención que, a pesar de los resultados concluyentes a favor de las naranjas y limones, Lind sólo recomendó las frutas como complemento de aire puro; y la Armada Británica no incluyó el zumo de limón entre las provisiones obligatorias de sus barcos **hasta 1804**, ¡¡más de 60 años después!!

Durante los años siguientes, se realizaron diversos estudios clínicos para establecer la eficacia de métodos terapéuticos como el mesmerismo, las

terapias electrostáticas, la vacunación, o la desinfección obstétrica.

A propósito de esta última, es obligado recordar aquí a Philipp Semmelweis (1847) que, alarmado por las cifras de muertes por fiebre puerperal en su hospital en la primera mitad del S. XIX, comparó el número de fallecidas atendidas por las matronas, con el de las asistidas por los alumnos, ...y vio que estas últimas eran enormemente superiores. Observaba que los alumnos venían de la sala de disección y, pensando que éstos podrían pasar a las parturientes “*algo nocivo*” (la bacteriología aún estaba en mantillas) obligó entonces a los alumnos a lavarse las manos con hipoclorito cálcico antes de entrar en la sala de Obstetricia, comprobándose que, con este requisito, disminuía drásticamente la mortalidad.

La aparición de la medicina de laboratorio a mediados del siglo XIX también aportó novedades metodológicas en el ámbito de la farmacología. Todo esto, reforzado por la evolución de la teoría estadística con las aportaciones de Gauss, Laplace, Gosset y Fisher.

Pero fue a partir de la década de los años treinta del siglo XX cuando se desarrollaron los elementos metodológicos que configuraron el Ensayo Clínico tal como se conoce hoy día.Y así llegamos a 1931, año en el que se publicó el primer ensayo

clínico moderno con medicamentos; en él se evaluaba la eficacia de una sal de oro, la **sanocrisina**, comparada con agua destilada para tratar la tuberculosis pulmonar. Los pacientes se distribuyeron al azar y con un diseño parcialmente ciego. Este estudio puso de manifiesto que los pacientes tratados con el fármaco corrían peor suerte que los controles, básicamente por los efectos indeseables asociados al tratamiento supuestamente activo. Este estudio contribuyó, en gran medida, a que, de manera progresiva, fueran abandonándose las sales de oro para el tratamiento de la tuberculosis.

Recientemente, se ha invocado la figura de **Paul Martini** (1889-1964) como uno de los iniciadores de la Farmacología Clínica. Su obra ***“Metodología de la investigación terapéutica”***, publicada en 1932, contenía muchas de las ideas que conforman los principios de la investigación clínica: como la utilización de placebos, el establecimiento de las condiciones basales, la estratificación, la consideración del tamaño de la muestra, las escalas de puntuación o la relación entre dosis y respuesta. Además, también utilizó el término Farmacología Clínica para referirse a la nueva disciplina. Quizás, el hecho de haber publicado su obra en alemán, y no en inglés, lo convirtió en un desconocido en la mayoría de los relatos históricos de la Farmacología Clínica.

En los años siguientes se sucedieron importantes contribuciones metodológicas, tales como la sugerencia para distribuir alternativamente los pacientes en los grupos de tratamiento (Bradford Hill, 1937), el uso del enmascaramiento para ocultar el tratamiento de comparación (Gold, 1937), el empleo del término placebo en el ámbito experimental (1938) y la utilización del método doble ciego (Gold, 1950). Pero quizás, la consagración del ensayo clínico se alcanzó con el famoso estudio de **la estreptomina para tratar la tuberculosis:**

En 1946, el *Medical Research Council* (MRC) británico disponía de una escasa cantidad de estreptomina, apenas suficiente para tratar a poco más de 50 pacientes. Con el fin de establecer si el nuevo fármaco era eficaz en la tuberculosis pulmonar aguda, el MRC encargó a Bradford Hill el diseño de un estudio que lo determinara de forma científica. Para ello, se programó un ensayo aleatorizado con 55 pacientes en el grupo de estreptomina y de 52 en el grupo comparativo concurrente de pacientes sin tratamiento (“grupo control”). El estudio se prolongó durante 6 meses y reveló radiológicamente, de forma clara, cómo la estreptomina conseguía la mejoría en el 50% de los pacientes, mientras que ésta (mejoría) sólo se producía en el 8% de los enfermos sin tratamiento.

Estos resultados abrieron el camino de la quimioterapia antituberculosa. Adicionalmente, supuso una importante difusión de la nueva metodología y su consagración como método científico en la investigación clínica. Pero, siendo cierto que, metodológicamente, superó el nivel existente hasta ese momento, que introdujo la asignación aleatoria de los pacientes incluidos, que depuró defectos de ensayos anteriores, que impulsó decisivamente esta nueva forma de hacer investigación médica,... adolecía, sin embargo, del calado bioético que hoy aceptamos como normal. Recuérdese que fue el Proceso de Nüremberg el introductor “*de facto*” de los criterios éticos en la investigación sobre humanos. Esto no resta un ápice de mérito al ensayo clínico sobre la eficacia de la estreptomina frente a la tuberculosis, que la tenía sin discusión, pero....impide que lo consideremos “*redondo*” sin posibilidades de mejoras sustanciales.

Hecho este recorrido, los ensayos clínicos empezaron a constituir un método científicamente válido cuando incorporaron dos características, que ahora ya forman parte de sus elementos esenciales, a saber: la **asignación aleatoria** y el método a ciego ó **enmascaramiento**.

La **aleatorización** es la técnica que consiste en asignar a cada individuo participante a uno de los dos grupos de estudio mediante un método al azar,

que asegura que cada uno tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo. Constituye un instrumento básico para evitar el sesgo de selección, pues está demostrado que los ensayos no aleatorizados exageran la eficacia hasta aproximadamente el 30% (diferencia relativa) en relación con los aleatorizados.

El método “a ciego” ó **enmascaramiento** es la condición impuesta al individuo, o grupo de individuos, con el propósito de que desconozcan el grupo al que se les asigna. Cuando un estudio no emplea ningún método a ciego se conoce como *abierto* y, en este caso, todos los participantes en el estudio conocen el tratamiento que reciben.

El “método ciego”, además, se estructura en varios niveles: **el método a simple ciego** y **el método a doble ciego**. En el primero, parte de las personas que participan directamente en el estudio (p. ej., médicos o enfermeras) conocen o son informados del tratamiento, mientras que los pacientes, desconocen el tratamiento que reciben. Cuando el conocimiento de la asignación por parte del investigador pudiera influir en el resultado de la evaluación, es aconsejable utilizar **el estudio a doble ciego**; en este caso, ni el paciente, ni el investigador ni los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente conocen el tratamiento asignado.

Un paso más se da con el diseño del método “**a triple ciego**”. En este caso se sigue una precaución adicional: los responsables de la monitorización o del análisis estadístico también desconocen la asignación del tratamiento.

Está demostrado que el enmascaramiento constituye una de las formas más eficaces de para evitar el sesgo del observador, pues se sabe que los estudios abiertos (los no enmascarados) sobreestiman la eficacia hasta el 17% (diferencia absoluta).

En resumen....

La asignación aleatoria, evita que un investigador que cree que el tratamiento activo, o nuevo, es mejor, asigne los pacientes más graves a éste o si, por el contrario, cree que es inferior al tratamiento control, asigne al activo los pacientes de afectación más leve.

Y el método “a ciego”, por su parte, evita que los pacientes mejoren....por su confianza en el tratamiento activo (efecto placebo) y también evita que los investigadores, por su parte, realicen valoraciones de eficacia diferentes, según su creencia en la bondad del tratamiento.

Clasificación de los ensayos clínicos según la fase de desarrollo clínico del fármaco

El diseño de los Ensayos Clínicos depende de la fase de desarrollo clínico del nuevo fármaco y, habitualmente, se clasifican según este criterio. Así, existirán ensayos clínicos de fase I, II, III y IV, a las que algunos autores añaden la fase **0** o fase preclínica.

Los ensayos clínicos de **fase I** consisten en la primera administración de un nuevo fármaco a seres humanos voluntarios sanos. Su principal objetivo consiste en conocer y garantizar la **seguridad del nuevo fármaco**. Se llevan a cabo en un medio dotado de recursos que permitan una monitorización intensiva. Constituye una de las principales actividades del farmacólogo clínico.

Los ensayos clínicos de **fase II** se realizan en pacientes que sufren la enfermedad o la entidad clínica para la que va a utilizarse el nuevo fármaco. Sus principales objetivos son: la obtención de información preliminar sobre la eficacia, el establecimiento de una relación entre dosis y respuesta y la recogida de más información sobre la seguridad del nuevo medicamento. Son estudios de diseño muy estricto, aleatorizados y comparados con placebo. El número de pacientes que participa es muy limitado (varios centenares). Se trata de los primeros estudios terapéuticos en pacientes, que permiten obtener una primera aproximación a la supuesta eficacia del fármaco en la indicación

prevista y ayuda a conocer el posible intervalo entre dosis a utilizar en estudios posteriores. Por estos motivos, algunos autores los denominan **estudios terapéuticos exploratorios**. Los estudios clínicos de fase II, a su vez, se han dividido en **fase IIa** para referirse a los dedicados a la búsqueda de dosis, y en **fase IIb** que analizan las diferentes pautas de tratamiento.

Los ensayos clínicos de **fase III** tienen como, objetivo principal, evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento experimental **en una muestra más representativa de la población general** a la que se destinará el medicamento. Estos estudios son aleatorizados, comparativos y método “ciego”; y el tratamiento de comparación es generalmente el de elección conocido para la enfermedad en cuestión o, más inusualmente, placebo. El número de pacientes que participa es mucho más elevado (varios miles) y, en ocasiones, se denominan “*estudios terapéuticos confirmatorios*”. También se les ha dividido en **fase IIIa y IIIb** para referirse, respectivamente, a los estudios realizados antes de la petición de la autorización de registro y a los realizados después de ésta.

Finalmente, los ensayos clínicos de **fase IV** son todos aquellos realizados tras la comercialización del medicamento. Con ellos se pretende establecer su eficacia y seguridad a largo plazo, así como su uso

en todas aquellas situaciones que no se han podido explorar en las fases previas, (embarazadas, niños, ancianos). Se denominan también estudios de uso terapéutico, de farmacovigilancia o de postcomercialización.

Marco legal del ensayo clínico

La investigación clínica en general y los ensayos clínicos en particular constituyeron, durante muchos años, un elemento extraño a la sociedad española de la época. En el ámbito teórico deben recordarse, sin embargo, algunas publicaciones de Laporte y Erill, que fueron durante muchos años, en España, la referencia para todos aquellos interesados en realizar investigaciones científicas serias en humanos.

Se habló por primera vez de ensayos clínicos (en España) en el Real Decreto 944/1978 y cita la necesidad de constituir un comité de ensayos clínicos (CEC) en los hospitales. Sin embargo, el desarrollo del citado decreto se demoró durante 4 años pero, su entrada en vigor en 1982, supuso un revulsivo extraordinario para la investigación clínica. En el citado Decreto se establecía la **exigencia** de que la documentación necesaria para la autorización del registro de nuevos medicamentos **tenía** que aportar evidencias de eficacia y seguridad basadas

en ensayos clínicos; **estos ensayos clínicos deberán, en todo caso, ser aprobados por un CEC** y, posteriormente, por la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Las consecuencias fueron sustanciales para la investigación clínica. Así, los departamentos médicos de la Industria Farmacéutica, hasta entonces prácticamente dedicados sólo a tareas de formación y asesoramiento, asumieron tareas de investigación clínica, necesarias para el desarrollo de los nuevos fármacos. A la vez, en los hospitales, los miembros del CEC debieron aprender rápidamente los principios de la metodología de los ensayos clínicos que se les venía encima. Como consecuencia de ello, los hospitales vivieron un período que podríamos llamar de *agitación metodológica* que supuso, de hecho, la entrada de muchos profesionales sanitarios españoles en el mundo moderno de la investigación clínica. En los años siguientes, las publicaciones españolas en el ámbito de los ensayos clínicos crecieron de manera considerable como reflejo de la nueva filosofía.

Un importante paso adelante, en el ámbito jurídico, fue la Ley 25/1990 del Medicamento, cuyo título tercero trataba de los ensayos clínicos. En esta ley se incorporaron numerosas directivas de la Unión Europea sobre medicamentos, como consecuencia

de la entrada de nuestro país en esta Organización a mediados de la década de 1980. **Como importante novedad** incluía la mención a las Normas de Buena Práctica Clínica.

Un nuevo Real Decreto, el 561/1993 de 16 de abril, aporta nuevos elementos, como la necesidad de **contratar un seguro** para las eventualidades derivadas del estudio, o la inclusión obligada de **un Farmacólogo Clínico** como miembro de los ahora llamados **comités éticos de investigación clínica (CEIC)**.

En la actualidad, el margen de maniobra de las autoridades nacionales en la legislación sobre medicamentos, está limitado de forma notable por la necesidad de una obligada armonización legislativa en el ámbito europeo y mundial. Para que ésta sea posible, se han celebrado diversas Conferencias Internacionales de Armonización dedicadas a establecer normas comunes entre los países que constituyen los grandes mercados farmacéuticos mundiales (USA, Japón, Unión Europea)....y quizás habría que añadir China.

En España, la necesidad de adaptar nuestros Organismos a los de la Unión Europea llevó a la creación de la Agencia Española del Medicamento (AEM), organismo público adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo (Ley 66/1997 de 30 de diciembre).

Finalmente, se produce el Real Decreto 1090/2015, de 24 de diciembre, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Este R. D. persigue adaptar la legislación española al Reglamento nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, desarrollando sólo aquellos aspectos que el Reglamento deja a la legislación nacional. Así, a través de doce Capítulos, de manera muy detallada (y que aquí vamos a omitir), contempla una serie de parámetros de obligado cumplimiento, como son:

- 1) Protección de los sujetos del Ensayo y consentimiento informado.
- 2) Indemnización por daños y perjuicios y régimen de responsabilidad.
- 3) Comités de Ética de la Investigación con medicamentos.
- 4) Presentación, validación y procedimiento de evaluación y autorización de los Ensayos Clínicos con medicamentos.
- 5) De la continuación del tratamiento tras el Ensayo.
- 6) Aspectos económicos.
- 7) Medicamentos utilizados en un Ensayo Clínico.
- 8) Normas de Buena Práctica Clínica.**

9) Verificación del cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

10) Comunicaciones obligadas a la Agencia Española del Medicamento.

11) Vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación (RAM).

12) Infracciones.

Ante esta alambicada normativa, es evidente que, en el ensayo clínico, hay aspectos que requieren el apoyo de otros profesionales, capaces de gestionar la compleja documentación que exigen los Comités Éticos de investigación con medicamentos y las Agencias reguladoras. Muchos de esos documentos garantizan, sobre todo, **la seguridad del paciente**; pero también son garantía de calidad, evalúan la competencia del investigador y la idoneidad de los centros sanitarios participantes. Aseguran, además, la correcta recogida de los datos y el archivo de la documentación producida.

Llegado este punto, quizás sería pertinente dedicar una breve reflexión a lo que se entiende por **Normas de Buena práctica Clínica**:

Se definen como “el conjunto de requisitos, de reconocida calidad científica y ética, que deben seguirse para diseñar, realizar, registrar y comunicar los ensayos clínicos”. El cumplimiento de esta buena práctica asegura que los derechos, la seguridad y el

bienestar de los participantes en el estudio, están protegidos de acuerdo con la declaración modificada de Helsinki, así como que los resultados de los estudios son fiables.

Además, constituyen una buena arma para evitar el fraude científico en un campo tan sensible como es la investigación de medicamentos.

En el ámbito de la Industria Farmacéutica, la aplicación práctica de las normas de BPC viene regulada por los llamados Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) que deben seguirse en cada empresa. Cubren todos los procedimientos incluidos en la planificación, la realización y el análisis de los ensayos clínicos, así como aquellos procesos implicados en el archivo de los datos primarios y el informe de resultados. Los PNT permiten, además, definir con claridad las funciones de cada miembro que participa en el ensayo clínico. Para velar por su cumplimiento, existe una **unidad de garantía de calidad** que se encarga de comprobar que todos los procedimientos en un ensayo clínico se realizan de acuerdo con los **procedimientos normalizados de trabajo** de la empresa. Además, las autoridades sanitarias competentes pueden, asimismo, realizar auditorías para verificar el cumplimiento de las normas de BPCs.

Los CEIC (comités éticos de investigación clínica) también deben poseer PNT, que deben seguir en sus reuniones y, su cumplimiento, puede ser verificado periódicamente mediante auditorías realizadas por las autoridades sanitarias.

Componente Epidemiológico del Ensayo Clínico

“Dadme un número suficiente de pacientes y demostraré, como estadísticamente significativa, cualquier diferencia por pequeña que sea”.

Esta paráfrasis de Arquímedes, cuando se refería al uso de la palanca para levantar el mundo, ilustra la situación con la que los investigadores se han tenido que enfrentar en la investigación clínica. En efecto, el beneficio terapéutico obtenido con algunos nuevos fármacos es, a veces, tan pequeño que, para establecerlo con la suficiente seguridad, se ha precisado un elevado número de pacientes. El estudio GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) sobre la eficacia de la fibrinólisis en el infarto de miocardio, constituye un ejemplo, relativamente reciente, en el que fueron precisos más de 20.000 sujetos para demostrar como estadísticamente significativa una diferencia de mortalidad de poco menos de una unidad porcentual entre dos tratamientos trombolíticos (el 7.2% con estreptoquinasa y el 6.3% con la administración rápida del activador del plasminógeno tisular).

Tenemos que aceptar que, aunque, en sus fases iniciales, el ensayo clínico incluya pocos sujetos y asumiendo que, por elevada que parezca, la cifra de enfermos recolectados en los ensayos multicéntricos es mínima en relación con la cantidad de beneficiarios potenciales en el futuro (toda la humanidad), el ensayo clínico tiene “vocación” poblacional. Por ello, el Ensayo Clínico está dentro del campo de la epidemiología en cuanto lo está el principal objetivo que persigue: buscar fármacos eficaces y seguros para la medicina humana. La “intencionalidad epidemiológica” queda entonces claramente manifiesta.

Por eso, debemos puntualizar que **no es ético** realizar un estudio clínico con un tamaño de muestra que no ofrezca un poder estadístico suficiente pues, desde el punto de vista de la metodología científica, el diseño **no** sería adecuado.

El resultado de calcular el tamaño de la muestra es siempre una “*estimación*” y, como toda estimación, está sujeta a error (en realidad, a errores), cuya magnitud dependerá de la validez de los datos de referencia utilizados. En resumen, siempre será necesario formular unos objetivos de forma clara, y cuantitativamente bien definidos para dejar muy bien sentado, desde el principio, qué es lo que se quiere medir. Si este primer paso es deficiente o poco claro, la calidad del estudio, sencillamente, se tambalea.

La bioética y el Ensayo Clínico

Llama la atención la vigencia histórica de la ética en el calificado como “mundo occidental”. En realidad, siempre ha habido una gran preocupación por ella y, para comprobarlo, basta con repasar las obras de los grandes metafísicos. Desde el arranque de la filosofía en la Grecia Clásica hasta nuestros días, todas las corrientes ideológicas habidas, se han preocupado de la ética, aunque con perspectivas diferentes. A Sócrates le debemos, entre otros muchos valores, la aparición del concepto de ética en el pensamiento humano. Decía que el hombre debe volverse hacia sí mismo, necesita interiorizarse, ejercitarse en la autorreflexión. Eso le va a permitir conocerse a sí mismo, descubrir sus aptitudes, sus virtudes, sus disposiciones naturales. También le va a obligar a adoptar actitudes morales, ante sí mismo y ante sus semejantes. No es aún la ética de hoy, pero es el primer paso para llegar a ella.

El “principio de autonomía”, que es el que hace posible en la práctica el respeto por las personas, hunde sus raíces en el imperativo categórico de Manuel Kant. Pero éste, a su vez, no sería explicable sin el imperativo moral del socrático **“conócete a ti mismo”**.

La bioética, obviamente, es la aplicación de los conceptos éticos a la biología en general y a la

medicina en particular; y, más restrictivamente, se refiere a la ética en la investigación clínica. No es materia exclusiva de los médicos, pero a ellos, a nosotros, nos afecta muy directamente y en más ocasiones que a otros profesionales.

Al contrario que la ética, su nacimiento es muy reciente; fue en 1970 cuando se utilizó este término por primera vez. Desde entonces, su contenido no ha cesado de crecer con nuevas incorporaciones doctrinales. Y, aunque su presencia en la relación médico-paciente, por su sutileza, es apenas perceptible, siempre la envuelve, la impregna y la condiciona. Podría decirse que la bioética “entiende” de la filosofía moral de la investigación clínica.

En la cultura occidental, el punto de arranque de la preocupación ética por la investigación clínica en la especie humana se sitúa en el Proceso de Nuremberg. El espíritu que allí surgió, en las diferentes estructuras médicas de ámbito internacional, promovió posicionamientos morales, tendentes a crear un estado de opinión que fuese aceptado universalmente. Tales posiciones quedaron plasmadas en documentos que hoy se han incorporado al acervo deontológico común: el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, el informe Belmont, etc.

El *Informe Belmont* intenta resumir los principios éticos básicos identificados “por la **Comisión para la**

Protección de Sujetos Humanos objeto de Investigación Biomédica y de Comportamiento”.

Es el resultado de un intenso período de discusiones llevado a cabo en Febrero de 1976 en el Centro de Conferencias Belmont del Instituto Smithsonian, y suplementado por deliberaciones mensuales de la Comisión, que se realizaron a lo largo de un período de casi cuatro años.

En el *Informe Belmont* se identifican tres principios o conceptos generales, a saber:

A) Distinción entre Práctica e Investigación.

B) Principios Éticos Básicos, que se concretan en:

- 1.- Respeto a las personas
- 2.- Beneficencia
- 3.- Justicia

C) Aplicaciones, recogidas en tres epígrafes:

- 1.- Consentimiento Informado
- 2.- Evaluación de Riesgos y Beneficios
- 3.- Selección de Sujetos

A) Distinción entre Práctica e Investigación.-

Como regla general, el término “**práctica**” se refiere a intervenciones diseñadas para acentuar el

bienestar de un paciente y con expectativas razonables de éxito. El propósito de la práctica médica es diagnosticar, prevenir o curar a individuos particulares. En contraste, el término **“investigación”** se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y, en consecuencia, desarrollar o complementar el conocimiento general. La investigación, además, debe plasmarse en un documento formal, que establece un objetivo y una serie de procedimientos diseñados para alcanzarlo.

La investigación y la práctica se pueden llevar a cabo juntas cuando la investigación está diseñada para evaluar la seguridad y eficacia de una terapia. En este caso, no debe haber ninguna duda sobre si la actividad requiere supervisión. La regla general es que si hay un componente de investigación en una actividad, esa actividad debe someterse a inspección, como protección para los sujetos humanos.

B) Principios Éticos Básicos:

Respeto a las personas, beneficencia y justicia son los tres principios éticos básicos que deben presidir toda investigación en la especie humana.

El respeto a las personas incorpora, cuando menos, dos convicciones éticas: **la primera**, que los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos, **la segunda**, que las personas con autonomía disminuida, tienen derecho a ser protegidas.

El Principio de Beneficencia nos obliga a tratar a las personas de una manera ética; implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlas de daño, sino también procurar su bienestar. Con frecuencia, el término “beneficencia” se viene entendiendo como actos de bondad o caridad que van más allá de la estricta obligación. Sin embargo, en el contexto del Informe Belmont, “beneficencia” se entiende como **obligación**. En este sentido, se han formulado dos reglas generales complementarias: (1) no hacer daño; y (2) acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles.

El mandamiento Hipocrático “*primum non nocere*” ha sido un principio fundamental en la ética médica por muchos años. Claude Bernard lo extendió al campo de la investigación diciendo que “uno no debe lastimar a una persona, no importa qué beneficios pudiera traer a otros”. Sin embargo, evitar daño requiere saber qué es dañino y, en el proceso de obtener esta información, las personas pueden exponerse al riesgo de daño. El problema planteado en estas cuestiones está en decidir cuándo se justifica buscar ciertos beneficios a pesar de los riesgos involucrados, y cuándo se deben ignorar los beneficios a causa de los riesgos.

Un ejemplo es la investigación que incluye niños. Entre algunos de los beneficios que sirven para justificar investigaciones que incluyen niños, se halla el de encontrar medios efectivos para tratar enfermedades infantiles y promover un desarrollo saludable. La investigación también hace posible que se evite un daño que podría resultar de la

aplicación de prácticas de rutina previamente aceptadas y que, cuando se someten a una investigación más profunda, se demuestra que son peligrosas. Pues bien, algunos opinan que tal investigación no debe permitirse, mientras que otros hacen notar que este límite eliminaría muchas investigaciones que prometen grandes beneficios para los niños en el futuro. Aquí también, como en todos los casos difíciles, las diferentes exigencias bajo el principio de beneficencia pueden entrar en conflicto y forzar decisiones difíciles.

Justicia

¿Quién debe recibir los beneficios de la investigación y soportar su responsabilidad? Esto es una cuestión de “justicia en la distribución” o “lo que se merece”.

Una injusticia ocurre cuando un beneficio, al que una persona tiene derecho, se le niega sin razón válida; o, también, cuando se impone, indebidamente, una responsabilidad.

Durante demasiado tiempo, las cuestiones de justicia se han asociado con prácticas sociales, tales como castigo, impuestos y representación política. Hasta hace muy poco, estas cuestiones no se habían asociado con la investigación científica. Así sucedía en el S. XIX y buena parte del XX, cuando la responsabilidad de servir como sujetos de investigación recaía, generalmente, sobre pacientes pobres; mientras que los beneficios derivados de estas investigaciones iban principalmente a pacientes acomodados.

Un ejemplo muy elocuente:

En EE UU de Norteamérica, en la década de 1940, el estudio sobre sífilis, realizado por Tuskegee, utilizó campesinos negros para estudiar el curso de una enfermedad sin tratamiento y que, de ninguna manera, era exclusiva de esa población. Además, para no interrumpir el proyecto, estos individuos fueron **vilmente** privados de un tratamiento efectivo surgido en el curso de la investigación (la penicilina). Sólo después, ese tratamiento se puso al alcance de toda la población.

Otro ejemplo: la utilización de prisioneros, forzados a ser sujetos de investigación en los campos de concentración Nazi. Repugnante injusticia particularmente flagrante.

Con estos antecedentes de abuso, resulta evidente que los principios de justicia tienen que estar íntimamente vinculados con la investigación que incluye seres humanos. Por ello, **la selección de sujetos de investigación** tiene que ser examinada cuidadosamente y, sólo por razones directamente relacionadas con el problema a estudiar, deberán ser incluidos.

Además, debemos garantizar que, siempre que una investigación financiada con fondos públicos dé como resultado el desarrollo de aparatos y procedimientos terapéuticos, estos avances sean aplicados a toda la población, tal como el principio de justicia demanda.

Aplicaciones

Según el Informe Belmont la **aplicación** de los principios generales de la conducta en la investigación, conlleva tres requisitos de obligado cumplimiento, a saber: a) consentimiento informado; b) evaluación de la relación riesgo/beneficio; c) selección de sujetos de investigación.

A propósito del Consentimiento Informado, debe quedar muy claro que el respeto a las personas exige que se les dé la oportunidad de elegir libremente una opción. Esta oportunidad se asegura cuando se respetan las normas adecuadas para obtener un consentimiento informado que debe contener tres requisitos: **información, comprensión y voluntad**.

A propósito de la **información**: hay que proporcionar a los voluntarios información suficiente sobre el procedimiento de la investigación, sus objetivos, riesgos y beneficios anticipados, procedimientos alternativos, y una declaración ofreciendo al sujeto la oportunidad de hacer preguntas...y retirarse en cualquier momento de la investigación sin necesidad de dar explicaciones. En ningún caso se ocultará información sobre riesgos con el propósito de facilitar la cooperación de los sujetos y, además, siempre se darán respuestas verdaderas a preguntas directas sobre la investigación.

Es responsabilidad de los investigadores asegurarse que el sujeto **ha comprendido** la información y, cuando los riesgos son más serios,

esta responsabilidad es mayor. En ocasiones puede ser adecuado hacer una prueba de comprensión, ya sea oral o escrita.

Quiero enfatizar que la aceptación por parte del paciente de participar en una investigación constituye un consentimiento válido sólo si se ha hecho **voluntariamente**, pues este elemento del “consentimiento informado” exige condiciones libres de coerción y de influencia indebida.

Valoración de la relación riesgo/beneficio.-

El término “**riesgo**” se refiere a la posibilidad de que ocurra un daño. Cuando se usan expresiones, como “bajo riesgo” o “alto riesgo”, como regla general se refieren a la probabilidad de sufrir un daño y la magnitud del mismo.

El término “**beneficio**” se usa, en el contexto de la investigación, para referirse a algo positivo para la salud y el bienestar.

Comúnmente se persigue que los beneficios y los riesgos sean equilibrados procurando que estén en **proporción favorable**.

Después de todas estas consideraciones éticas, legales y administrativas, creo que deberíamos confiar en la utilidad y seguridad de los Estudios de Investigación Clínica, siempre que se cumplan, claro está, todos los requisitos establecidos por la ley.

Quiero terminar, diciendo que mi propósito ha sido intentar dar aquí una idea simplificada de un

procedimiento omnipresente en la investigación clínica actual, **el Ensayo Clínico**, aceptado hoy día como “elemento unificador de la Medicina”, y herramienta imprescindible que ha permitido (y seguirá permitiendo) obtener tratamientos eficaces y seguros en beneficio de la humanidad.

Manuel García-Morillas

Académico Numerario

Sillón Nº 18