

## La investigación con drogas en seres humanos: antecedentes y estado actual

Roberto M Cataldi Amatriain

*Secretario General de la Academia Argentina de Ética en Medicina; Director de la Escuela Iberoamericana de Medicina Interna; General Secretary of International College of Internal Medicine.*

### Resumen

Desde que el Rey Atalo III de Pérgamo, antes de la era cristiana, experimentase con veneno y antídoto en criminales condenados a muerte, la idea de probar fármacos en seres humanos siempre estuvo presente. Entre fines del Siglo XIX y principios del Siglo XX surgió una terapéutica basada fundamentalmente en evidencias experimentales, sin mayores recaudos éticos. El juicio de Nüremberg marca un antes y un después en la investigación médica con seres humanos. La Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki y sus posteriores enmiendas, al igual que otros importantes documentos deontológicos, procuran normatizar el desarrollo de estos protocolos de investigación, reafirmando que la participación del paciente debe ser voluntaria, libre y debidamente informada (consentimiento informado). Debido a que persisten las irregularidades en los procedimientos en sus distintas fases, es imprescindible una vigilancia ética que asegure los derechos de los participantes en estos ensayos clínicos controlados. Un hecho importante es la aparición de los comités independientes en investigación compuestos de manera multidisciplinaria (no solo por médicos) con facultades coercitivas. Hoy existe plena conciencia de que se impone el control público.

**Palabras clave:** ética en investigación, protocolos de investigación, consentimiento informado.

### The research with drugs in human subjects: story and actual state

#### Summary

Since the King Atalo III of Pérgamo, before the Christian age, he who was experimented with poison and antidote on criminals condemned to death, the idea of to probe medication in human subjects has always been present. Between ends of the 19th century and beginning of the 20th century, therapeutic stocks arose fundamentally in experimental evidences, without major ethical objections. Nüremberg's judgment marks on earlier and a later one in the medical research with human subjects. The Medical World Association across Helsinki's Declaration

and its later amendments, as other important ethics documents, try to put in procedure place the development of these protocols of research, reaffirming that the participation of the patient must be voluntary, free and due informed (informed consent). Due to the fact that the irregularities persist in the procedures in its different phases, there is indispensable an ethical alertness that assures the rights of the participants in these clinical controlled essays. An important fact is the appearance of the independent committees in research, compounds of a multidisciplinary way (not only for medical doctors), with coercive powers. Today exists full conscience of which the public control is imposed.

**Key words:** ethics in research, protocols of research, informed consent.

Desde que el Rey Atalo III de Pérgamo (fallecido en el 133 a.C.) experimentó con veneno y antídoto en criminales condenados a muerte, la idea de realizar experimentos en seres humanos para comprobar la eficacia de ciertos fármacos siempre estuvo presente. Edward Jenner (1796) inoculó a un joven con el contenido de una pústula de la mano de una ordeñadora que había contraído viruela y el joven desarrolló inmunidad, pero la Asociación Médica de Londres no aceptó el experimento y Jenner sufrió durante varios años una tenaz oposición hasta que en 1805 Napoleón Bonaparte ordenó vacunar a toda su tropa. El fisiólogo Claude Bernard, discípulo del célebre François Magendie, publicó en 1865 su obra *Introducción al estudio de la Medicina Experimental*, la cual se convirtió en un canon metódico. Louis Pasteur inoculó con su vacuna antirrábica (1885) a un joven que había sido mordido 14 veces por un perro rabioso y tuvo éxito. Entre fines del Siglo XIX y principios del Siglo XX surgió una medicina que apuntó a que la terapéutica se asentase en evidencias experimentales. Las experimentaciones en seres humanos se multiplicaron sin que se tuvieran en cuenta mayores recaudos éticos, ya que el entusiasmo por alcanzar el progreso científico terminó por dejar de lado, cuando no ignorar, los derechos humanos fundamentales de los pacientes, llegando

**Correspondencia:** Roberto M Cataldi Amatriain  
Tel: 4814-2230 - 4812-7426

a incurrir en abusos inaceptables como los cometidos por médicos del Tercer Reich en los campos de concentración.

En 1931, era pretuberculostática, el sanocrysin (biosulfato doble de oro y sodio) fue comparado con la administración de agua destilada en el tratamiento de pacientes tuberculosos y desde entonces los protocolos clínicos con placebo han sido controversiales. En el 2000 se produjo una fuerte crítica por los ensayos realizados con AZT en pacientes con SIDA que vivían en África y donde se apeló al uso de controles con placebo cuando en realidad ya existía una terapéutica de eficacia comprobada. No hay duda de que la utilización de placebos ha sido crucial para el desarrollo de la investigación clínica porque constituye un paso fundamental en la aplicación del método experimental, permitiendo la eficiencia estadística así como la claridad en la interpretación de los resultados, pero la discusión no está clausurada. La tesis imperante es que el uso del placebo se justifica solo bajo una estricta evaluación ética que minimice los riesgos y determine que los pacientes no sufrirán un daño severo.

El juicio de Nüremberg (1945-1946) marca un antes y un después en la investigación médica con seres humanos. Durante 25 años el Código de Nüremberg (sancionado en 1947) permaneció en el olvido. La prueba es la escasa trascendencia que tuvo en las principales revistas médicas del mundo. Si bien es cierto que al Tribunal de Nüremberg se le cuestionó tanto su legitimidad política como su legitimidad jurídica, constituyó un paso importante para que circulara la idea de que existen derechos universales del hombre que no deben ser violados. Actualmente el Código de Nüremberg es considerado el documento más importante de la historia de la ética en la investigación médica, sirvió de base a la Declaración de Helsinki (1964) y sus sucesivas enmiendas (la última es de octubre del 2008 y se llevó a cabo en Seúl), y también a otros importantes documentos deontológicos modernos como las Normas CIOMS (Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) junto a la OMS en 1982, la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Médicas (1997), la aprobación de la declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos durante la 29ª Asamblea de la UNESCO (1997).

Los años de postguerra, sobre todo en los países vencedores, alimentaron una visión particular de la investigación médica, donde primó el paternalismo y un inocultable cientificismo. Se privilegió la búsqueda del conocimiento científico en aras de combatir la enfermedad y la pobreza, a la vez que se omitió la información necesaria que debían tener los pacientes para aceptar participar voluntariamente de estos ensayos clínicos.

La opinión pública norteamericana tuvo conocimiento de diversos ensayos clínicos realizados sin respetar las más básicas normas éticas, bástenos como paradigma el *Tuskegee Syphilis Study*, donde se evaluó la historia natural de la sífilis en 412 pacien-

tes sifilíticos de raza negra y condición pobre en Alabama entre 1932 y 1970. Durante esas cuatro décadas fallecieron 285 personas. El Senado Norteamericano condenó el hecho, determinó la indemnización de los sobrevivientes, pero no sancionó a los investigadores responsables del estudio. Este hecho dio origen al Informe Belmont (1974) que estableció los principios de autonomía, beneficencia y justicia, como rectores de estas investigaciones. Las transgresiones no sólo se verificaron en EE.UU. y todo indica que son difícilmente detectables y muy pocas salen a la luz. Actualmente la India sería el lugar más escogido para las pruebas clínicas debido a tres razones: los pacientes hindúes a menudo no son tratados, el pago tanto a pacientes como a investigadores es ínfimo (por el tipo de cambio) y además el uso de un lenguaje médico-técnico en una población que adolece de educación elude las duras regulaciones de los países desarrollados y favorece el incumplimiento normativo. Por estas razones buena parte de la industria farmacéutica ha escogido a la India para llevar a cabo sus investigaciones.

La normativa que se ha elaborado en estas últimas décadas tiene capital importante porque establece los requisitos de cómo deben realizarse estas experiencias y sobre todo procuran proteger a los individuos que libremente aceptan participar de estas experiencias, quienes lo refrendan firmando el *consentimiento informado*. La participación del sujeto en la investigación debe ser voluntaria, libre y debidamente informada. Sin embargo, las irregularidades continúan y a menudo se recurre a distintas estrategias y tácticas en el reclutamiento de pacientes, de allí la necesidad de una vigilancia ética que sea realmente efectiva.

Desde hace varios años la Agencia Europea del Medicamento (EMA) insiste en la necesidad de impulsar programas comunes de formación para miembros de comités y de sistemas y procedimientos de acreditación e inspección de comités éticos comunes a toda Europa. Los estándares de calidad internacional surgieron de la Conferencia Internacional de Armonización. Las guías incluyen protección de los derechos humanos, seguridad y eficacia de nuevos compuestos; incluyen asimismo cómo un ensayo clínico debería conducirse, definen los roles y responsabilidades del *sponsor*, investigador y monitor (investigador clínico asociado).

Por otra parte, varios autores han señalado el escaso apego de muchos investigadores por la lectura de estos documentos y menos por su cumplimiento normativo, así como la frecuente aparición de conflictos de intereses, lo que explicaría en buena medida parte del problema actual.

Varios años después de la promulgación del Código de Nüremberg, la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki (1964) apuntó a que la profesión médica autorregulase estas investigaciones con seres humanos por medio de un control ético, impidiendo así que el tema saliera del ámbito de la medicina, algo que en la práctica fracasó; bástenos con observar las serias transgresio-

nes que se produjeron luego de su promulgación. Es evidente que el enfoque de estos dos documentos fue radicalmente diferente. En cuanto al Código de Núremberg tan citado en diferentes declaraciones, siempre ha sido algo muy distante para los médicos, ya que surgió de un juicio por actos criminales, y la profesión médica más allá del afán de investigar nunca aceptó estos delitos.

Desde el descubrimiento de la penicilina, probablemente el suceso más importante en la historia de la terapéutica del Siglo XX ha sido el desarrollo de fármacos y su estudio en base a ensayos clínicos controlados, y hoy podemos añadir la biología molecular, la genética y el estudio de la evolución de la patología de manera individualizada al punto de

predecir que en el futuro habrá fármacos a la carta, pero no hay duda de que es y será imprescindible operar dentro de un marco de legitimidad ética. Se puede advertir que desde la Declaración de Helsinki hasta la última enmienda, varios enfoques y conceptos han cambiado. Uno de los hitos más importantes ha sido la aparición de los comités independientes en investigación (integrados de manera multidisciplinaria) con facultades coercitivas. Estamos muy distantes del espíritu decimonónico regido por el empirismo de la estrategia del ensayo y error. Hoy existe plena conciencia de que se impone el control público en aras de perfeccionar el cumplimiento de estas regulaciones y proteger los derechos de los participantes en los ensayos clínicos.