

Capítulo1

Historia de la ética de las investigaciones con seres humanos

Introducción al Capítulo 1

Para dar inicio al Curso de Capacitación de Ética en Investigación, en el Capítulo 1, *Historia de la ética de las investigaciones con seres humanos*, abordaremos varios episodios críticos en la historia de la investigación biomédica que dieron lugar a los criterios éticos que guían la investigación. Tales fueron las investigaciones durante la Segunda Guerra Mundial por el régimen Nazi, el estudio de hepatitis de Willowbrook y el estudio de sífilis de Tuskegee. Esta unidad está diseñada para que usted logre entender los principios fundamentales de la protección de los participantes en investigaciones.

El desarrollo del sistema de protección de sujetos humanos

Frecuentemente los bioeticistas mencionan el Código de Núremberg, formulado en respuesta a las atrocidades cometidas en nombre de la investigación médica por parte del régimen Nazi durante la Segunda Guerra Mundial, como el comienzo de las regulaciones que protegen a los sujetos humanos que eran sometidos a la investigación científica. Por maltrato a 1,750 víctimas de malaria, tifus, gas, veneno, congelación, etc., se condenaron a 23 médicos nazis, 7 de ellos a pena de muerte.



Sin embargo, el Código de Núremberg de 1947 es primariamente un documento simbólico. La atención que los medios de comunicación brindaron a las atrocidades cometidas se concentró en la década

de los años 50, principalmente se enfocó en la incompetencia e inhumanidad de los experimentos al utilizar sujetos humanos sin el consentimiento de éstos mismos. David J. Rothman escribió en 1987, “el juicio Núremberg de los médicos nazis...recibió poca cobertura periodística, y antes de los setenta el Código por sí sólo era citado o discutido con poca frecuencia en publicaciones médicas”.¹

En esa época, el Tribunal de Núremberg trató de encontrar leyes nacionales o internacionales para juzgar a los médicos nazis, pero encontró pocas. Así que el Tribunal inventó su propia ley, “Crímenes en contra de la Humanidad” y dijo que los médicos debían saber que sus actos eran en contra de la humanidad.

A través de la década de los años 50, el cuerpo militar de los Estados Unidos continuó llevando a cabo experimentos con personal bajo servicio, de manera involuntaria – incluyendo inyecciones de plutonio y la exposición a la radiación de explosiones nucleares. El problema de la experimentación con seres humanos atrajo en 1966, la atención de la comunidad médica en los Estados Unidos, con la publicación del artículo de Henry Beecher “*Ethics and Clinical Research*” en *The New England Journal of Medicine*. Beecher arguyó, “los procedimientos cuestionables o faltos de ética son comunes en las investigaciones médicas” y citó 22 ejemplos de estudios en los cuales la salud de los sujetos fue puesta en riesgo sin informárseles y por tanto sin pedir consentimiento alguno. Beecher determinó que este tipo de investigaciones era una práctica común; de hecho, era usualmente patrocinada por el gobierno y por universidades respetables y los resultados eran publicados en revistas médicas importantes.²

La revelación, en 1972, del estudio de la sífilis en Tuskegee provocó una fuerte reacción pública.³ A través de las décadas tempranas del siglo XX, la medicina estadounidense y la biología eran manifiestamente racistas. Los afro-americanos eran vistos como físicamente defectuosos y mentalmente inferiores, así como emocionalmente incontrolables. Este grupo fue utilizado por investigadores médicos



y doctores como sujetos para experimentos, ya que en investigaciones previas sobre la sífilis habían surgido preguntas sobre la efectividad del tratamiento convencional, se consideraba importante averiguar el curso natural de la enfermedad de tal

¹ Rothman, David J., 1987, “Ethics and Human Experimentation,” *New England Journal of Medicine*, 317:1195, in Arras, John D. and Bonnie Steinbock, Eds., *Ethical Issues in Modern Medicine*, 4th Edition, Mountain View, CA: Mayfield Publishing Company, 1995.

² Beecher, Henry E., 1966, “Ethics and Clinical Research,” *New England Journal of Medicine*, 274:1354-60.

³ Arthur L. Caplan, “Twenty Years After: The Legacy of the Tuskegee Syphilis Study,” *The Hastings Center Report*, 22:29-40, 1992.

manera que pudieran ser reconocidos los cambios significativos. A principios de la década de los 30, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos identificó el condado de Macon, Alabama, como uno de los seis condados con niveles altos de sífilis y por tanto se inició el estudio en el Instituto Tuskegee. El propósito original de este estudio era observar el progreso de la enfermedad en varones afro-americanos sin tratamiento. Para ese tiempo, los tratamientos disponibles mostraron aliviar los síntomas, pero no controlar la enfermedad.

El estudio, que duró desde 1932 hasta 1972, fue llevado a cabo de manera casual. No contó con un director responsable la mayor parte de ese periodo, las visitas de doctores federales se llevaban a cabo en periodos de hasta 9 años. Los 399 participantes fueron engañados al habérseles dicho que tenían “la sangre sucia” y que el “piquetito” en la espina dorsal que se les hacía con el fin de medir el progreso de la enfermedad, era un tratamiento. Cuando la penicilina se puso disponible al público entre 1943 y 1945, ninguno de los sujetos de Tuskegee fue tratado con esta cura. Esto continuó hasta la década de los años 60. De hecho, algunos sujetos fueron exentos del reclutamiento durante la Segunda Guerra Mundial, porque en el ejército ellos pudieran haber recibido tratamiento. Hasta el año 1969 y con los sujetos aún sin haber recibido tratamiento, un comité en el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos votó por continuar con el estudio.⁴

En 1972, la periodista Jean Heller de la Prensa Asociada escribió un artículo, “Víctimas de la sífilis en un estudio de los Estados Unidos que permanecieron sin tratamiento durante cuarenta años”, el cual apareció en la portada del *New York Times*. El estudio Tuskegee fue cerrado ese año por el Secretario de Salud y Servicios Humanos y llevó a cabo una audiencia del Congreso. El estudio había violado casi cada una de las reglas de investigaciones médicas vigentes hoy en día: no hubo consentimiento informado, los sujetos fueron engañados, las presuposiciones del estudio eran claramente racistas, el diseño de la investigación tuvo defectos, no produjo resultados benéficos, y sobre todo, los participantes fueron dañados directamente.

El estudio de sífilis no era el único escándalo de investigaciones médicas de esta época. Así el Doctor Jorge Hernández de la Universidad de Guanajuato describió otros estudios experimentales:⁵

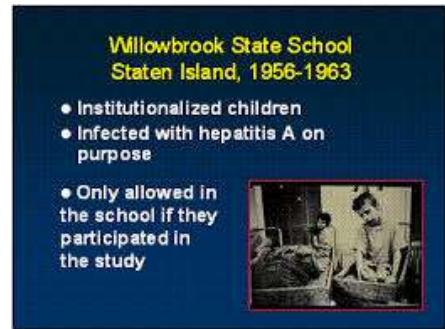
⁴ Pence, Gregory E., 1995, *Classic Cases in Medical Ethics*, 2nd Edition, New York: McGraw-Hill.

⁵Hernández Arriaga, Jorge Luis, Ética en la investigación biomédica, México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, 1999, pp. 18-19.



Caso: Willowbrook

La Escuela Estatal de Willowbrook, en el estado de Nueva York, es una institución para personas con “alteraciones mentales”. En 1954, un grupo de investigadores deseaba saber la historia natural de la hepatitis viral... para modificar o prevenir la infección. Para ello, seleccionaron a un grupo de niños con síndrome de Down o retraso mental de esa institución, a los cuales administró un extracto de virus de hepatitis obtenido de heces de personas enfermas. El argumento de los investigadores para llevar a cabo el estudio era que de cualquier forma los niños tarde o temprano adquirirían la hepatitis y además estarían vigilados por los médicos investigadores, lo que incluso, en opinión de ellos podría ser benéfico. El trabajo terminado fue publicado en The New England Journal of Medicine.



Caso: Brooklyn's Jewish Chronic Disease Hospital

El estudio de metástasis en judíos con enfermedades crónicas (...) se diseñó con la finalidad de analizar si el desarrollo de metástasis tumorales se debía a la presencia misma del cáncer o a debilitamiento general del paciente. Hasta entonces se sabía que personas sanas no desarrollan cáncer, ya que rechazan las células tumorales. Para ese fin, se seleccionó un grupo de judíos ancianos con diversas enfermedades crónicas. Nunca se les dijo que el proyecto consistía en administrarles células neoplásicas, ya que, en opinión de los investigadores, se les angustiaría innecesariamente. Autoridades de Nueva York declaran que los investigadores no tienen relación de médico-paciente con los sujetos, así que no aplica el “privilegio terapéutico”.



Caso: Planificación familiar mexicana en San Antonio

El estudio de contracepción en San Antonio se diseñó con la idea de evaluar qué tanto de los efectos colaterales de los anticonceptivos orales se debía a la sugerión. Se seleccionó para ello un grupo de 76 mujeres de origen mexicano, todas ellas multi-gestas, que acudían a la Clínica para Anticoncepción. El diseño del estudio fue doblemente ciego y... no se les informó a las mujeres en qué etapa del estudio recibirían placebo. (...) Al finalizar, de las 76 participantes en el proyecto, 11 se embarazaron (10 mientras recibían placebo y una mientras recibía anticonceptivos).



El Informe Belmont y los principios de la bioética médica

Pocos años después de la revelación de Tuskegee, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos, de los Estados Unidos, publicó el *Belmont Report*,⁶ en el cual se establecían los primeros parámetros federales específicos para la ética en investigación y el Acta Nacional de Investigaciones en los Estados Unidos creó un sistema federal de comités institucionales para las investigaciones con sujetos humanos, se denominó a estos comités *Institutional Review Boards* (IRBs) en inglés o a nivel internacional, *Institutional Ethics Committees*.

El Informe Belmont es un punto central en la historia de la ética en investigación con seres humanos, porque formuló la primera declaración de los principios que eventualmente se convirtieron en un marco estándar tanto de la ética en investigación como de la bioética clínica. Esta posición era desarrollada filosóficamente en el libro *Principios de Ética Biomédica* publicado en 1979 por Tom Beauchamp y James Childress.⁷ Los principios del Informe Belmont y el libro de Beauchamp y Childress frecuentemente mencionados como la base de la bioética teórica de las investigaciones, son los siguientes:

Principio de no-maleficencia

Se encuentra la máxima *primum non nocere* (ante todo, no hacer daño al paciente) en las escrituras de Hipócrates, en varias formas. Se trata de respetar la integridad física y psicológica de la vida humana. Este principio fue especialmente relevante ante el avance de la ciencia y la tecnología, porque muchas técnicas o tratamientos médicos acarreaban daños o riesgos graves. Con respecto a la medicina moderna, este principio proviene de las atrocidades de la experimentación médica nazi, así como el estudio Tuskegee y otros experimentos en los Estados Unidos. Un ejemplo actual sería el caso de Jesse Gelsinger (descrito abajo) cuya muerte fue consecuencia de una fuerte respuesta inmune causada por el uso clínico de la terapia génica en Filadelfia, en 1999.

El principio de no-maleficencia es relevante (1) al estándar de habilidad, capacitación, lo apropiado de la profesión de la medicina, (2) a la retirada del tratamiento cuando el daño de este en sí mismo es mucho peor para el paciente que su vida enferma y (3) a la protección de los seres humanos en

⁶<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html> (26-09-2014); http://www.ecu.edu/cs-acad/rgs/irb/upload/Belmont-Report_Spanish.pdf. (15-08-2015)

⁷ Beauchamp, Tom L. and James F. Childress, *Principios de Ética Biomédica*, Barcelona: Masson, S.A. 1999; *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford, Oxford University Press, 1979 (Fourth Edition, 1994).

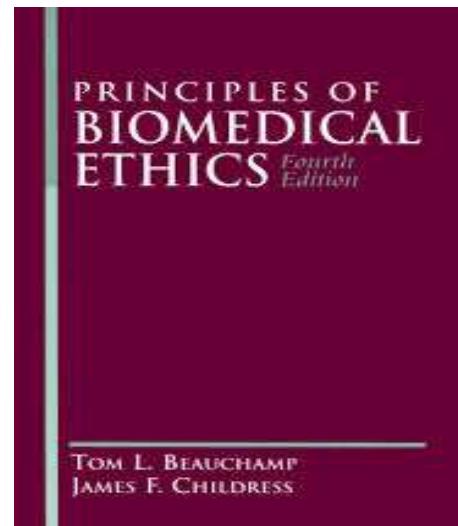
las investigaciones médicas en sus varias fases porque no se conocen todos los efectos de los medicamentos nuevos. El principio de no-maleficencia nos lleva también a preguntarnos sobre los médicos que participan en una ejecución o en la tortura de prisioneros.

Principio de Beneficencia

Aunque el propósito de todo cuidado de salud es el bienestar de los seres humanos, a veces, la evaluación del tratamiento médico o de la investigación médica no es algo sencillo: los beneficios pueden ser obtenidos a menudo sólo con riesgos concomitantes y el tratamiento es cuestión del peso en cuanto a los beneficios esperados. Es responsabilidad de los médicos-investigadores explicar adecuadamente los riesgos de ensayos clínicos y le pertenece al paciente decidir, al entrar en un estudio, si los beneficios potenciales valen la pena por el riesgo. Sin embargo, debido al objetivo de crear conocimiento generalizable, los requisitos necesarios de un protocolo experimental a menudo llevan a los investigadores a desatender a las decisiones de tratamiento individualizado. Además se debe considerar el problema del “error terapéutico”: frecuentemente los sujetos de investigación malinterpretaron sistemáticamente la relación beneficio-riesgo de su participación pensando que se aseguran beneficios.⁸

También la beneficencia puede estar en contra del bienestar de otra persona. En los Estados Unidos hubo un caso famoso en el cual un psiquiatra recibió información de un paciente que tenía la intención de asesinar a una mujer -- Tania Tarasoff. La confidencialidad es un derecho del paciente, por supuesto, pero en este caso la seguridad de otra persona sería mucho más importante que este beneficio, incluso si la otra persona no es paciente del médico.⁹

Principio de Autonomía



⁸Applebaum, Roth and Winslade, *False hopes and best data, The Kennedy Center Report*, Vol 17 No 2 (April, 1987)

⁹*Tarasoff v. Regents of the University of California*, 17 Cal.3d 425 (1976).

El derecho básico del individuo es el de elegir por sí mismo o sí misma el curso de su tratamiento médico o su participación en investigaciones médicas. La autonomía incluye dos aspectos: la libertad de la influencia controladora y la capacidad de acción intencional. El derecho de autonomía está establecido legalmente según las leyes y opiniones de los tribunales, los cuales conceden a la gente el derecho a tener toda la información que necesita, para así dar, con conocimiento, su consentimiento informado. El consentimiento informado es un requisito muy importante para las investigaciones con seres humanos y el proceso para respetar o asegurar la autonomía del sujeto de investigación requiere particular atención por parte del investigador.

Principio de Justicia

Hay opiniones distintas acerca de la pregunta de cuáles individuos tienen derechos a diferentes tipos de cuidado, pero en general los principios de la distribución equitativa deben aplicarse a todas las investigaciones científicas. Son relevantes a la justicia de investigaciones las diferencias en acceso al cuidado de la salud de los ricos y los pobres, discriminación con respecto a raza, etnicidad, género, etc., y la inclusión de poblaciones vulnerables, así como niños o individuos con trastornos mentales. Algunos grupos no deberían estar expuestos injustamente a más riesgos que otros ni privados de oportunidades.

Hay varias preguntas en relación al diseño de las investigaciones: ¿Cuáles son los criterios para la inclusión y exclusión de sujetos? ¿Qué limitaciones resultan? ¿De qué modo se eligen o reclutan los sujetos? ¿Son representativos de la población? ¿Tiene la gente, en países pobres el derecho a medicinas costosas desarrolladas en países ricos? En el caso de la investigación de sífilis en Tuskegee, por ejemplo, el uso de individuos negros fue claramente racista e injusto.

Cuando enfrentamos casos de conflictos de principios – casos en los cuales los principios no conducen a una resolución única – es necesario decidir caso por caso. Lo relevante en el Informe Belmont y en la metodología de Beauchamp y Childress es que establecieron una marca teórica importante tanto en la práctica de comités de bioética clínica como en el desarrollo de códigos nacionales e internacionales sobre las investigaciones médicas. Sin embargo, otra metodología de la ética aplicada, la casuística, es necesaria para la toma de decisiones en casos particulares y con respecto a protocolos de investigación. En los años 80, otros dos filósofos relacionados con la Comisión que produjo el Informe Belmont, Albert

Jonsen y Stephen Toulmin, revivieron el interés en la metodología medieval de análisis de casos por analogía con casos precedentes a través de su libro, *The Abuse of Casuistry*.¹⁰

Terminamos este capítulo con dos casos que ocurrieron después del desarrollo del sistema de protección de sujetos humanos en los Estados Unidos:



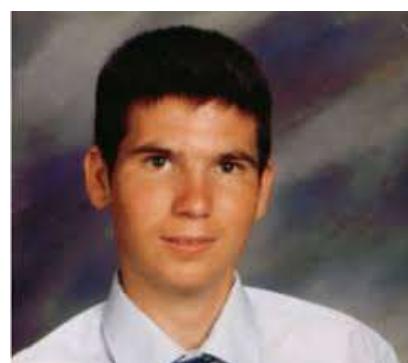
Caso: Jesse Gelsinger (1999)

Se describe así el triste caso de Jesse Gelsinger por Rafael Maldonado, profesor titular de Genética de la Universidad de Alicante.¹¹

Casi a la edad de tres años, mientras veía dibujos animados en la televisión, Jesse Gelsinger cayó en coma. Fue diagnosticado de Ornithinetranscarbamylase (OTC), una enfermedad genética hereditaria que afecta al ciclo de la urea. La falta o el bajo nivel de esta enzima provoca que se acumule amonio en la sangre, que cuando llega a ciertos niveles puede producir coma, daño cerebral y consecuentemente la muerte. El gen cuya mutación provoca esta enfermedad se encuentra en el cromosoma X, por lo que es mucho más común en hombres que en mujeres, afectando a 1 de cada 40.000 nacimientos en la población. Los bebés afectados por la carencia de OTC mueren a los pocos meses de nacer, y los que sobreviven raramente sobrepasan la edad de cinco años.

Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad hereditaria, ningún miembro de la familia Gelsinger fue diagnosticado previamente con la enfermedad. El caso de Jesse parecía ser el resultado de una mutación somática durante el desarrollo, no por herencia de uno de los cromosomas de su madre. Además, no todas las células de su cuerpo contenían el gen mutado. Por ese motivo la enfermedad que sufría no era mortal, y si se sometía a una dieta baja en proteínas y a un tratamiento farmacológico apropiado, podría sobrellevarla y llevar una vida normal. Excepto por otra caída en coma a la edad de 10 años, tras una ingesta inapropiada de proteínas, Jesse creció y se desarrolló sin síntomas apenas perceptibles.

En 1998, cuando Jesse tenía 17 años, su padre oyó hablar del desarrollo de una prueba clínica de terapia génica en el Instituto de Terapia Génica de la Universidad de Pennsylvania. Paul y Jesse estuvieron de acuerdo en probar el tratamiento, que aunque no pudiera curar completamente la enfermedad, si



¹⁰Jonsen, A. y Toulmin, S. *The Abuse of Casuistry: A History of Moral Reasoning*. California University Press, 1988. Veáñse también La Casuística: Una metodología para la ética aplicada, Coordinadores Robert T. Hall y Salvador Arrellano, Editorial Fontamara y Universidad Autónoma de Querétaro, (2013).

¹¹Extracto de <http://blogs.ua.es/genetica/2012/04/27/jesse-gelsinger-la-primera-victima-de-la-terapia-genica/> (04-03-2013).

podría paliar sus devastadores efectos en niños recién nacidos. Las pruebas clínicas se realizarían en adultos que sufrían la enfermedad de forma atenuada.

El 13 de septiembre de 1999, Jesse fue el último paciente, el número 18, en ser tratado. Se le inyectaron 30 mililitros de una suspensión de un virus genéticamente modificado en la arteria hepática, siendo la mayor dosis empleada en todo el estudio. A la mañana siguiente, el nivel de amonio en la sangre de Jesse subió y le hizo entrar en coma. Tras un fallo multi-orgánico, y posterior daño cerebral severo, Jesse falleció el 17 de septiembre.

A pesar de la aprobación del comité de ética en investigación de la Universidad de Pennsylvania, hubo varios problemas éticos con este ensayo clínico:

1. *La información dada a Gelsinger sobre los riesgos del ensayo fue inadecuada.*
2. *Gelsinger no cumplía con los criterios de participación por la función de su hígado.*
3. *Los investigadores no habían informado a las autoridades federales de manera oportuna sobre los efectos secundarios en pruebas previas.*
4. *Hubo un conflicto de intereses: los investigadores principales tenían un interés financiero con el laboratorio farmacéutico.*
5. *Eventos previos (incluso muertes en monos primates) debieron de haber alertado sobre la necesidad de suspender el ensayo clínico.*



Caso: Dan Weiss (2003)

En 2003, Dan Weiss, licenciado de la Universidad de Michigan, se mudó a California. Su madre, al visitarlo, se preocupó por su salud mental y le convenció de regresar a Minnesota.¹² Sufría alucinaciones en las que el grupo llamado “Iluminati” le había ordenado matar a varias personas, incluyendo a su madre. Dijo Weiss: “Tengo muchas ganas de sacrificar a los que lo merecen. Voy a elegir a las víctimas inmediatamente. No tengo ligas emocionales. Mato por placer.” Weiss fue ingresado en el hospital por orden de un juez –como “peligroso para sí mismo y para otros”– pero egresado bajo cuidado de un psiquiatra. Este lo inscribió en un ensayo clínico de investigación, una comparación de tres medicaciones antipsicóticas. Aunque firmó un Consentimiento Informado, sus médicos habían dicho previamente que no tenía capacidad para tomar sus propias decisiones y su madre se había opuesto a su participación. El ensayo fue



¹²Así reportado por Carl Elliott, *White Coat, Black Hat: Adventures on the Dark Side of Medicine*, Boston: Beacon Press, 2011.

doblemente-ciego y Dan recibió uno de tres medicamentos. El ensayo, administrado por una empresa con fines de lucro, Quintiles, fue patrocinado por el laboratorio AstraZeneca en 26 clínicas incluyendo la de la Universidad. Cuando el estado de Weiss empezó a deteriorarse, su madre le pidió a su psiquiatra una re-evaluación de su condición, pero no recibió medicación diferente, probablemente porque esto iba a descalificarlo y despedirlo del ensayo clínico. Dan no tardó en suicidarse.

El punto ético importante es que, en ensayos como éste, frecuentemente no se les permite a los participantes retirarse del estudio, incluso si su medicación no funciona, ni tampoco se les permite tomar otros medicamentos para manejar los efectos secundarios.

Los investigadores hacen todo lo posible para retener a los participantes en el estudio, aunque a veces éste se encuentre más allá de lo seguro.

El tribunal de Minnesota exoneró tanto a la Universidad como a los médicos de toda responsabilidad, pero hubo un conflicto de intereses: la Universidad recibió \$327,000 (USD) por el estudio y dos médicos recibieron las sumas de \$160,000 y \$112,000 respectivamente. El ensayo clínico mostró poca diferencia entre los tres medicamentos. Un año más tarde AstraZeneca pagó una multa de \$520 millones por comercialización y mercadotecnia ilegal del medicamento Seroquel.



Además de estos casos muy cuestionables en la historia de las investigaciones médicas, se pueden anotar los de investigación de la medicina Azidotimidina (AZT) y de los estudios genéticos de los Havasupai mencionados en capítulos 3 y 5 del presente curso. A continuación se consideran los códigos y leyes desarrollados para la ética en investigaciones.