

TEMA DE ESTUDIO: LA EXPERIMENTACION BIOMEDICA (I): EN EL HOMBRE Y EN ANIMALES

La experimentación en el hombre

G. Hitzberger

El famoso premio Nobel de Química de 1962, Max PERUTZ, dijo en cierta ocasión: "En todos los países se podrían prevenir muchas enfermedades y muertes prematuras si los gobiernos y el pueblo estuviesen dispuestos a aplicar los conocimientos adquiridos. Solamente se pueden desarrollar medicamentos y tratamientos nuevos si la opinión pública está dispuesta a aceptar cierta dosis de peligro. Un riesgo igual a cero sólo se puede alcanzar con costes infinitamente altos".

La experimentación en el hombre está por tanto justificada, pero sólo cuando se vaya a desarrollar nuevos procesos terapéuticos. Por esenciales que sean los experimentos en animales en la investigación de los fundamentos, nunca pueden sustituir por entero a la experimentación en el hombre, sino que solamente pueden proporcionar directrices para la primera dosificación, para los posibles efectos secundarios y para la farmacocinesis. Dado que para pocas enfermedades hay medicamentos ideales (y en lo que sigue se va a hablar sólo de medicamentos),

la investigación debe esforzarse en desarrollar o bien mejores sustancias con menores efectos secundarios o bien medicamentos contra enfermedades no tratables o apenas tratables hasta ahora (por ejemplo contra tumores malignos, SIDA, etc.). Estos experimentos en hombres se regulan en Austria por la Ley de Medicamentos en los parágrafos 28-48.

Historia de la comprobación de medicamentos en el hombre

En el comienzo de la historia de la moderna comprobación de medicamentos en el hombre se sitúa probablemente Paul MARTINI (1889-1964), quien hace más de cincuenta años, en 1932, escribió en el prólogo a la primera edición de su "Metodología de la investigación terapéutica": "los resultados obtenidos no son todavía completos, pero, no obstante, los publico porque la alteración del estado actual no parece tolerar demora alguna". Trece años después constató en la introducción a la segunda edición: "la experiencia usual e ingenua no está de ningún modo a la altura de las especiales exigencias de los problemas terapéuticos clínicos, y tampoco lo están los métodos habituales de la investigación clínica". MARTINI cita a C.A. WUNDERLICH, quien ya el 12 de marzo de 1851 había pronunciado su lección

inaugural en Leipzig con el título "Un plan para una fundamentación más firme de las experiencias terapéuticas", y que en 1864 escribió: "el punto al que en último término ha de dirigirse todo nuestro esfuerzo, todas las investigaciones, es la terapia. Esta es no sólo el último objetivo humano de toda investigación médica, sino que además es su parte más interesante científicamente. Todas las escuelas, todas las corrientes que existen en el saber médico han de estar de acuerdo con esto. La única diferencia es que unas exigen una fundamentación racional de las reglas y principios terapéuticos tanto para la propia satisfacción científica como en aras de una garantía mayor para quienes reciben los tratamientos, mientras que otras piensan que la aplicación de lo observado es suficiente en la terapia o es incluso lo máximo y único que puede esperarse". MARTINI se refiere a otros modelos: LAPLACE había señalado en 1814 la necesidad de la comparación terapéutica de dos colectivos, y para ello exigía un número de enfermos suficientemente grande y el cálculo de probabilidades que asegurase las diferencias observadas. PIERRE LOUIS fue el primero en introducir, veinte años más tarde, valores de experiencia matemáticos en la ciencia médica; GAVARRET mejoró la vertiente estadística y finalmente ya en 1851 WUNDERLICH resumió en la citada lección inaugural en la toma de posesión de la cátedra de Medicina Interna de Leipzig: "Ya es de por sí malo que la experiencia terapéutica individual no esté basada más que en reminiscencias de lo vivido por uno mismo, pues todos sabemos qué falaces son estos recuerdos, cómo son precisamente los casos excepcionales y que llaman la atención los que se quedan

más grabados, con qué gusto esos casos se duplican y triplican con el tiempo, y cómo depende del estado de ánimo subjetivo el que se crea haber hecho la experiencia frecuente o raramente. Lo que para el prudente es "algunas veces", es para el sanguíneo "frecuentemente" o "siempre", para el que duda "rara vez" o "nunca". Es igual que si el físico pretendiese establecer la temperatura media de un lugar a partir de las reminiscencias de con qué frecuencia ha tenido frío o ha sudado".

En 1922 E. BLEULER publicó su monografía sobre "el pensar autísticamente indisciplinado en la medicina". Es decir, sobre el pensar médico descontrolado e inconsecuente y, además, realizado impulsivamente, y por ello tanto más acríticamente, debido al apremio del médico por ayudar y curar.

Todas estas tempranas publicaciones pueden ser consideradas como los pilares metodológicos básicos para el ámbito de la farmacología clínica, el cual es a su vez la base de la investigación terapéuticamente científica referida a los medicamentos propiamente dicha.

Fundamentos éticos

Antes de comenzar un experimento en el hombre hay que hacer consideraciones éticas. El dejar de lado esas reflexiones ha llevado en el pasado a los bien conocidos experimentos abusivos en el hombre. A los extremos más condenables se llegó sin duda en los campos de concentración del Tercer Reich, pero hay innumerables testimonios sobre experimentos en presos en otros países, también en los EE. UU. y en Japón.

Los aspectos éticos de la experimentación en el hombre se regulan hoy por ley en la

mayoría de los países del mundo occidental, pero también en otros Estados de parecida estructura. En Austria actualmente sólo la Ley de Instituciones Sanitarias regula la supervisión de un proyecto de experimentación por una Comisión de Ética. Sin embargo, la revisión de la Ley de Medicamentos, que entrará en vigor el próximo año, hará obligatoria la supervisión por parte de una Comisión de Ética en todos los experimentos en el hombre, se realicen en instituciones sanitarias o al margen de éstas.

Los miembros de una comisión de este tipo (que por lo demás en los EE. UU. se denomina mejor "Institutional Review Board") han de estar suficientemente cualificados, con base en su experiencia, el reconocimiento obtenido, su diferente formación y su procedencia, para poder juzgar objetivamente un protocolo de comprobación. Han de representar en todo caso el punto de vista de la comunidad en general. De ello se sigue que en estas corporaciones no puede estar representado solamente un grupo profesional. Además, la corporación debería estar reconocida de tal modo que sus recomendaciones fuesen aceptadas por quien las solicitase. En lo esencial estas comisiones se componen de representantes de la medicina, de la farmacología clínica, del derecho, de la atención pastoral, de la enfermería y de los pacientes.

De los tres grupos de intereses más involucrados en una comprobación clínica (sponsor, investigador, probado-paciente) es el médico quien se halla en una situación más difícil. Juega un doble papel. Por un lado, debería preocuparse del bien de su paciente individual; por otro lado, intenta encontrar

nuevos métodos de tratamiento. Aquí puede hacer su aparición un conflicto de valores entre las funciones de curar e investigar. En cambio, el interés del sponsor reside únicamente en recibir respuesta a la pregunta planteada lo más rápidamente posible con unos costes los más pequeños posible. El sponsor quiere además, por lo general, ganar reputación ante el médico y ante la opinión pública, y al cabo obtener beneficio económico. El paciente, por el contrario, quiere ser tratado y curado lo más rápidamente que sea posible.

Para este fin busca una buena relación médica, un médico de su confianza, pero al que también quiere agradar. Por eso toma parte en el estudio.

Las tareas de la Comisión Ética son examinar si se cumplen las directrices para los experimentos terapéuticos en el hombre que se basan en las siguientes determinaciones:

1) el Código de Nuremberg y siguiendo a éste la Declaración de Helsinki, que se revisa a intervalos regulares

2) las directrices para investigaciones en pacientes en el sentido de la Good Clinical Practice (GCP).

Estos códigos y directrices prescriben que las pruebas clínicas y la investigación en el hombre son por principio posibles si se siguen determinadas reglas.

Así, se examina

1) el protocolo de la prueba

2) la competencia en su especialidad del director de la investigación

3) la aceptabilidad del proceso por parte de los pacientes o los sujetos de la prueba

4) la puesta a salvo de todos los derechos

1) *El protocolo de la prueba*

La concepción del experimento es aquí totalmente esencial. Si la planificación del estudio no es adecuada a los fines establecidos, el estudio en sí no es ético. Para poder juzgar esto, debe disponerse de un detallado protocolo del estudio. El plan del estudio debe contener información sobre los siguientes puntos:

- finalidad del estudio y su fundamentación

- definición del criterio principal

- fundamentación de por qué precisamente este criterio principal que se ha elegido es adecuado para la consecución del objetivo de la prueba

- caracterización del medicamento

- definición de la población a que se apunta

- criterios de inclusión y exclusión

- modo y manera de la elección de pacientes

- relación de los pacientes con el director del estudio

- procedimiento de randomización

- modo de proceder en caso de una deco-dificación

- indicación de los riesgos

- indicación del número de personas que van a ser objeto de la investigación

- tipo y aplicación de la sustancia que se prueba

- terapias concomitantes

- documentación

- valoración de los datos

Los siguientes datos son de especial interés:

- cómo se recaba el consentimiento

- formulación de la declaración de consentimiento prevista

- datos sobre la posible compensación en caso de perjuicios

- datos sobre qué protección está prevista ante la amenaza de perjuicios

- indicaciones generales, por ejemplo de que se respeta la Declaración de Helsinki

2) *La competencia en su especialidad del director de la investigación*

Debe disponerse de información suficiente sobre la misma. Hay que asegurarse además de que toda esa información se transmite a los colaboradores que participen.

3) y 4) *Aceptabilidad y puesta a salvo de los derechos*

Se sigue de las observaciones acerca del protocolo de la prueba. Los estudios que incluyan experimentación en el hombre deben estar planificados en todos los casos, de tal modo que los resultados puedan responder con gran probabilidad a las preguntas planteadas. A este respecto, hay que minimizar el riesgo que va unido al estudio. Asimismo, la utilidad esperada ha de ser claramente superior al posible riesgo.

Junto a las preguntas científicas ha de ser considerada la parte del experimento referida al paciente, la cual surge en primera línea de la información y debe conducir al así llamado consentimiento informado ("Informed Consent"). Este consentimiento tiene aspectos legales y éticos. La participación en un estudio implica también para el paciente ciertas obligaciones. En caso de que haya consentimiento, el paciente entra en un contrato con el director de la investigación.

Los siguientes principios bioéticos son de importancia en la planificación del estudio para la consecución del consentimiento informado del paciente:

1) el respeto a la persona, la preservación de la autonomía individual (introducción por el paciente de sus propias representaciones de valor)

2) principio del beneficio y de la justicia

** 1) respeto a la persona*

Contiene dos aspectos, a saber el respeto de los derechos personales y la protección del bienestar. Ambos juntos implican que toda la información necesaria para la toma de decisión se comunica al paciente y le permite, teniendo en cuenta las propias representaciones de valor, un proceso de decisión autónomo. En el caso de personas que no sean capaces, un plenipotenciario ha de defender sus representaciones de valor. Si tampoco esto es posible, el plenipotenciario ha de decidir en el mejor interés de esas personas.

** 2) principio del beneficio y de la justicia*

El principio del beneficio es no perjudicar, maximizando la utilidad y minimizando el posible perjuicio o riesgo. Ahora bien, estas exigencias se contradicen en parte. La exigencia de no perjudicar debería excluir en sí mismos todos aquellos experimentos que prevén intervenciones que conducen a molestias o contienen un riesgo. Sin embargo, no llevar a cabo ningún experimento está en contradicción con la obligación de maximizar la utilidad. Dejar de obtener y ampliar saber descuida la maximización de la utilidad y por ello la disminución del sufrimiento.

De la maximización de la utilidad junto a la minimización del riesgo resulta que el riesgo potencial que va unido a la participación en un estudio puede ser pedido sólo a quienes pueden obtener una utilidad de la participación en un estudio (DUDCZAK).

El principio de la justicia prevé que la elección de pacientes sea equilibrada, y que no sólo se tome en el estudio a personas mal situadas en la escala social. La utilidad no debe revertir sólo en el investigador.

En muchos estudios se incluye una fase de placebo. Acerca de ello hay que decir que los estudios con placebo sólo están permitidos cuando no hay una terapia efectiva reconocida o cuando el no empleo de la terapia efectiva conduce en el peor de los casos a un riesgo mínimo y pasajero.

Acerca del Informed Consent

Este documento debe contener los siguientes puntos:

- el gasto de tiempo que va unido a la participación en el estudio
- todos los procesos, en especial los que tengan carácter experimental
- posibilidades terapéuticas alternativas
- utilidad
- riesgos, molestias y efectos secundarios que podrían aparecer
- todas las medidas concomitantes que haya que cumplir
- aseguramiento de la confidencialidad, y de cómo se garantiza la confidencialidad
- voluntariedad de la participación
- derecho a abandonar antes de lo previsto
- medidas en caso de perjuicios (seguro que cubra el perjuicio)

-a quién se puede dirigir preguntas
-en qué circunstancias puede la dirección del experimento determinar el cese del mismo

-que los resultados del experimento que alteren los presupuestos de la participación se manifiesten a tiempo al participante

Necesidad del experimento terapéutico

En el preámbulo al Código de Nuremberg se dice: "La mayor parte del material de prueba de que se dispone atestigua que ciertos experimentos médicos en el hombre son compatibles con la ética médica si permanecen en el interior de fronteras fijadas con bastante claridad. Quienes están a favor de la experimentación en el hombre fundamentan su postura afirmando que esos experimentos alcanzan resultados para el bien de la humanidad que no se pueden conseguir con otros métodos o estudios. Todos ellos se muestran de acuerdo, sin embargo, en que han de ser seguidos ciertos principios fundamentales para estar en concordancia con fundamentos morales, éticos y jurídicos".

Tomado del prólogo de la Declaración de Helsinki: "Dado que es indispensable que los resultados de los experimentos en el laboratorio encuentren su aplicación también en el hombre para adquirir conocimientos científicos y auxiliar a la humanidad sufriente, la Federación Mundial de Médicos ha elaborado las siguientes directrices para todos los médicos que actúen en la investigación biomédica en el hombre".

Y JASPERS (citado por SCHIMIKOVSKY) dice: "Sin duda, una práctica efi-

caz puede basarse a la larga sólo en el más claro conocimiento". Esta frase posee indiscutible validez. Junto a toda reserva ante una ciega credulidad en el progreso, junto a toda discutibilidad de la investigación experimental en el hombre por lo que respecta a su necesidad y a la modalidad de su desarrollo, existe consenso acerca de que los progresos en el terreno médico y de las ciencias del comportamiento se basan precisamente en una investigación que en último término ha de apoyarse en experimentos en el hombre.

Resumen

El experimento terapéutico y con él la experimentación en el hombre son necesarios si es que la curación de enfermedades, o su alivio, han de buscarse con métodos cada vez más progresivos, es decir, más eficaces. Los métodos son cambiantes por su propia naturaleza y sus fundamentos de teoría del conocimiento y éticos han de ser examinados y revisados de nuevo una vez y otra. Si en este terreno no perdemos nunca de vista las derivaciones negativas de esta parte de la medicina, la realización de experimentos en el hombre puede estar también segura de su reconocimiento por parte de la comunidad y de los individuos.

(Original, "Der Versuch am menschen" publicado en IMABE-Quartalsblätter, 4/92 (1992), pp. 1-79. Traducción: José María Barrio Maestre)

Dirección del autor: Catedrático de Universidad Dr. Gerhart Hitzenberger

Kinderspitalgasse 10/15-17. A-1090 Viena

Bibliografía

- DUDCZAK, R., in *Ausbildung zum klinischen Prüfer*, en prensa
- MARTINI, P., *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*, 4ª ed., Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968
- PERUTZ, M., in *Ging's ohne Forschung besser?*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1980
- SCHIMIKOWSKY, P., in *Experiment am Menschen, zur strafrechtlichen Problematik des Humanexperiments*, Ferdinand Enke, Stuttgart, 1980.