¿QUÉ HACE QUE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SEA ÉTICA? SIETE REQUISITOS ÉTICOS

Ezekiel Emanuel

Introducción

¿Qué hace que la investigación clínica que involucra sujetos humanos sea ética? El consentimiento informado es probablemente la primera respuesta que ofrecerían la mayoría de los investigadores estadounidenses, los bioeticistas y los miembros de los Comités Institucionales de Evaluación (IRB). Tal respuesta refleja la preponderancia de la dirección existente en la conducción ética de la investigación y el considerable énfasis de la bioética estadounidense en la autonomía. No obstante, el consentimiento informado no es ni necesario, ni suficiente para que la investigación clínica sea ética. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la investigación en situaciones de urgencia o emergencia puede realizarse éticamente sin el consentimiento informado. Además, muchas de las controversias contemporáneas más contenciosas en cuanto a la ética de la investigación clínica no incluyen el consentimiento informado. La investigación clínica en países en vías de desarrollo, el uso de placebos, la protección de las comunidades, la inclusión de niños, etc., no se centra en el consentimiento informado sino en la ética de selección de sujetos, una proporción de beneficios en función de riesgos apropiada, el valor de la investigación a la sociedad, etc. Delineamos un marco de siete requisitos para evaluar la ética de las propuestas de investigación clínica que hacen más coherentes y sistemáticos los códigos y las declaraciones tradicionales sobre la investigación en sujetos humanos. Estos requisitos deben guiar la evaluación ética de los protocolos de investigación clínica por los investigadores, los miembros de los Comités de Evaluación Institucional, las instituciones que financian investigaciones y otros.

Elucidación sistemática de estos requisitos éticos.

¿Por qué la investigación clínica necesita requisitos éticos especiales? ¿Por qué una buena investigación científica no es suficiente por sí sola? ¿No equivale la buena ciencia a buena ética? Todas éstas constituyen interrogantes comunes, especialmente por parte de los investigadores clínicos.

El objetivo principal de la investigación clínica es generar conocimiento generalizable, que sirva para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana; los sujetos que participan son sólo un medio para asegurar tal conocimiento. En consecuencia, en toda investigación clínica existe el potencial de explotación al colocar a

los sujetos de la investigación en una situación de riesgo de ser perjudicados en aras del bien de otros. Los requisitos éticos para la investigación clínica están dirigidos a reducir al mínimo la posibilidad de explotación, con el fin de asegurar que los sujetos de investigación no sean sólo usados, sino tratados con respeto mientras contribuyen al bien social.

Durante los últimos 50 años, las fuentes principales de orientación ética sobre la realización de investigaciones clínicas han sido el Código de Nuremberg (1996 #3), la Declaración de Helsinki (Asociación, 1997 #4), el Informe Belmont (Investigación, 18 de abril, 1974 #2), y las normas del CIOMS ((CIOMS), 1993 #5)*. No obstante, estos documentos se escribieron en respuesta a sucesos específicos y tienden a centrarse en los temas que los instigaron. Por ejemplo, el Código de Nuremberg formó parte de la decisión jurídica que condenó las atrocidades de los médicos nazis. La Declaración de Helsinki se desarrolló para remediar las lagunas percibidas en el Código de Nuremberg, especialmente las relacionadas con los médicos que realizaban investigaciones en pacientes. El Informe Belmont se hizo para proporcionar un marco filosófico a las reglas y reglamentos desarrollados para responder a los escándalos de las investigaciones norteamericanas, como la de Tuskegee y la de Willowbrook. Y, las normas del CIOMS fueron concebidas para abordar la aplicación de la Declaración de Helsinki "en los países en vías de desarrollo... (en particular para) ensayos a gran escala de vacunas y medicamentos", especialmente para el SIDA. En consecuencia, los documentos hacen hincapié en ciertos requisitos éticos específicos que tienen relación con las ocurrencias a las que estaban dirigidos al tiempo que eluden otras. Por ejemplo, gran parte del Informe Belmont y la Declaración de Helsinki recalcan la importancia de una relación favorable en la razón de riesgo-beneficio, sin embargo esta no es una pauta separada en el CIOMS. La Declaración de Helsinki enfatiza la evaluación independiente de los protocolos de investigación, mientras que el Código de Nuremberg no lo menciona. En ausencia de una delineación sistemática de los requisitos éticos universalmente aplicables y necesarios para la investigación clínica, los investigadores, los miembros del IRB, los patrocinadores y otros carecen de un marco coherente y racional mediante el cual puedan asegurar que las propuestas clínicas de investigación son éticas.

Hay siete requisitos éticos que sí proporcionan un marco sistemático y racional para determinar si la investigación clínica es ética (ver Cuadro 1). Estos requisitos están hechos para guiar el desarrollo y la ejecución de los protocolos y su revisión, no para evaluar la ética de las acciones individuales de un investigador, ni mucho menos la empresa de investigación clínica en su totalidad. Mientras que ninguna de las normas tradicionales -Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki, Informe Belmont o CIOMS- incluyen explícitamente los siete, estos requisitos éticos no contravienen ninguna de sus disposiciones. Por el contrario, estos requisitos esclarecen en forma sistemática las protecciones fundamentales implícitas en la filosofía básica de todos estos documentos, aunque no incluyan todos los requisitos enumerados en cada uno. Como tal, estos requisitos están hechos para ser universales, no limitados como respuesta a una tragedia, escándalo o problema especifico, ni limitado a las prácticas en un país o por un grupo de investigadores.

* Nota de los editores: Hay una nueva revisión que fue ya publicada por CIOMS el año 2002. Este libro incluye una parte de la traducción al español realizada por el programa Regional de Bioética OPS/OMS.

1. Valor

Para ser ética, la investigación clínica debe tener valor, lo que representa un juicio sobre la importancia social, científica o clínica de la investigación (1996 #3) (Freedman, 1987 #11). La investigación debe evaluar una intervención que conduzca a mejoras en la salud o al bienestar de la población, realizar un estudio preliminar para desarrollar una intervención o probar una hipótesis que pueda generar información importante acerca de la estructura o la función de los sistemas biológicos humanos, aunque tal información no tenga ramificaciones prácticas inmediatas. Esta aseveración pone el énfasis en los resultados de la investigación, en cuanto a que tienen probabilidad de promover mejoras en la salud, en el bienestar o en el conocimiento de la población. Algunos ejemplos de investigación clínica sin valor científico ni social incluyen la investigación clínica que duplica o repite sustancial o totalmente resultados comprobados -que no confirma un estudio en un área polémica, pero confirma resultados bien aceptados- resultados no generalizables, una hipótesis banal o una en la que la intervención no puede jamás llevarse a cabo en forma práctica aunque sea eficaz (Freedman, 1987 #11).

¿Por qué el valor social o científico debe ser un requisito ético? Las razones fundamentales son dos: el uso responsable de recursos limitados y el evitar la explotación. Hay recursos limitados para la investigación: dinero, espacio y tiempo. Aunque los presupuestos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y otras organizaciones pudieran financiar todas las solicitudes de investigación clínica, hacerlo significaría desviar recursos de otras valiosas actividades sociales e individuales, como la educación, mejoras ambientales, mejor sistema judicial, etc. La investigación clínica no debe consumir los recursos limitados innecesariamente, sin producir resultados valiosos. Más allá de no desperdiciar dinero, espacio y tiempo -que también se aplica a la investigación que no incluye a seres humanos, como la física de partículas- hay un imperativo de no exponer a los seres humanos a riesgos y daños potenciales a menos que se espere un resultado valioso. El requisito de que la investigación debe ser valiosa para ser ética asegura que los sujetos de investigación no sean expuestos a riesgos sin la posibilidad de algún beneficio personal o social.

Requerir que los protocolos de investigación clínica demuestren algún valor social o científico, en términos absolutos, constituye un requisito mínimo. Sin embargo, una evaluación comparativa de los beneficios sociales relativos de diferentes protocolos de investigación clínica -dándole mayor valor a la investigación clínica que tiene probabilidad de generar mayores mejoras en salud o bienestar dada la condición que se investiga, el estado de comprensión científica, la posibilidad de llevar a cabo la intervención, etc.- constituyen un gran comienzo. Las consideraciones de equidad -necesidad de asignar los escasos recursos con sensatez- justifican tales evaluaciones comparativas de valor. En consecuencia, las comparaciones de valor social son parte integral de la determinación de las prioridades de financiamiento. Pero, al considerar si un determinado protocolo de investigación clínica es ético, no si debe ser financiado, la evaluación se centra apropiadamente en que si éste tiene algún valor social.

2. Validez científica

Incluso una investigación valiosa puede ser mal diseñada o realizada, produciendo resultados científicamente poco confiables o inválidos. En este sentido, la mala ciencia no es ética:

Se puede aceptar como axioma que un estudio con sujetos humanos que ha sido mal o indebidamente diseñado, es decir, que no tiene posibilidad de producir hechos científicos (o sea, observaciones reproducibles) en cuanto al mismo estudio, no es ético... En esencia la validez científica de un estudio en seres humanos es en sí un principio ético (Rutstein, 1969 #12).

Para que un protocolo de investigación clínica sea ético la metodología debe ser válida y prácticamente realizable. O sea, la investigación debe tener un objetivo científico claro, estar diseñada usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados, tener poder suficiente para probar definitivamente el objetivo, un plan de análisis de datos verosímil y debe poder llevarse a cabo (Asociación, 1997 #4) (Freedman, 1987 #11). La investigación que usa muestras, preguntas o evaluaciones estadísticas prejuiciosas, que es de bajo poder, que descuida los extremos o datos críticos, que posiblemente no podría reclutar a suficientes sujetos, etc., no es ética porque no puede generar conocimiento científico válido (Feinstein, 1978 #13).

En las palabras de Freedman, validez es "una condición previa… una exigencia no negociable" (Freedman, 1987 #11). También argumenta que la validez debe ser un requisito previo al valor porque el valor "presupone validez". Sin embargo, la determinación de la importancia de una hipótesis puede y debe hacerse antes e independientemente de los métodos de investigación. Una "buena interrogante" puede ser abordada con técnicas de investigación buenas o malas -los malos métodos de investigación no le quitan valor a la interrogante, sólo invalidan los resultados-. Independientemente, la investigación puede ser ética sólo si es tanto valiosa como válida. Ambas cosas son necesarias; ninguna de las dos puede ser ignorada.

La justificación de validez como requisito ético recae sobre los mismos dos principios que se aplican al valor: los recursos limitados y el evitar la explotación. "La investigación inválida es poco ética porque a su vez es un derroche de recursos: investigador, organismo financiador y cualquiera que participe en la investigación" (Freedman, 1987 #11). Más aún, sin validez el estudio no puede generar ningún conocimiento, producir beneficio alguno o justificar el imponer cualquier tipo de riesgo o daño a las personas.

3. Selección equitativa del sujeto

La identificación y selección de los sujetos potenciales, que participarán en una investigación deben ser equitativas. Son cuatro las facetas de este requisito. Una se refiere a asegurar que se seleccionen grupos específicos de sujetos por razones relacionadas con las interrogantes científicas incluidas en la investigación (Investigación, 18 de abril, 1974 #2) (Levine, 1988 #14). Con demasiada frecuencia los sujetos han sido seleccionados,

especialmente para una investigación que implicaba riesgos o no ofrecía ningún beneficio potencial a los sujetos, debido a que éstos eran "convenientes" o su capacidad de protegerse a sí mismos estaba comprometida, aun cuando personas de grupos menos vulnerables igualmente fáciles de obtener, podrían haber satisfecho los requisitos científicos de la investigación. Por ejemplo, se ha sugerido que en algunos de los experimentos de radiación en seres humanos se seleccionaron como sujetos a niños retrasados mentales en lugar de niños de inteligencia normal, porque era fácil disponer de ellos y eran menos capaces de hacer valer sus derechos (Experimentos, 1996 #15). Una selección equitativa de sujetos requiere que sea la ciencia y no la vulnerabilidad -o sea, el estigma social, la impotencia o factores no relacionados con la finalidad de la investigación- la que dicte a quién seleccionar como probable sujeto.

Segundo, una selección equitativa de sujetos requiere que a todos los grupos se les ofrezca la oportunidad de participar en la investigación a menos que existan buenas razones científicas o de riesgo que restringiesen su elegibilidad (Investigación, 18 de abril, 1974 #2). La investigación con potencial de beneficios sustanciales para los sujetos no debería estar reservada sólo para grupos favorecidos, los adinerados, los varones, ciertos grupos raciales, etc. Sin embargo, sería justo restringir la participación de algunos grupos en un protocolo de investigación clínica, si eso los expusiera a riesgos significativamente mayores.

Tercero, la selección de sujetos puede considerarse equitativa sólo cuando aquellos que se reclutan como sujetos estén en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo, como ser un nuevo tratamiento. En este sentido, la selección equitativa de sujetos debe tomar en cuenta si los resultados de la investigación pudieran ser de valor real para los grupos que están reclutándose para participar en la investigación. De igual manera, si los resultados de la investigación tienen la probabilidad de ser aplicados a la salud y el bienestar de grupos específicos, entonces la selección equitativa de los sujetos requiere que estos grupos sean elegibles para participar en el estudio a menos que hubieran buenas razones científicas o algún potencial de daño para excluirlos; la eficiencia no puede anular la equidad en el reclutamiento de sujetos. Por ejemplo, si una droga o procedimiento tiene probabilidad de ser consumido por mujeres o niños si se demuestra que es seguro y eficaz, entonces la equidad requiere que no se les excluya de la investigación clínica o intervención del medicamento. En realidad, parte de la razón fundamental de las recientes iniciativas de incluir más a mujeres, minorías y niños en la investigación clínica es asegurar que se les incluya como sujetos en la investigación clínica de las intervenciones que puedan eventualmente recibir.

Finalmente, hay una interacción dinámica entre la selección equitativa de los sujetos y la garantía de una razón de riesgo-beneficio apropiada. La selección de sujetos debe estar diseñada para reducir al mínimo los riesgos para los sujetos a la vez que se maximizan los beneficios sociales y científicos de los resultados de la investigación. La elegibilidad de algunos sujetos puede basarse en los objetivos científicos del estudio, pero, puede que la participación los ponga en situación considerable de riesgo de ser afectados o de empeorar su afección. De igual manera, algunos sujetos pueden tener una oportunidad significativamente inferior de beneficiarse de la investigación clínica en comparación con otros sujetos potenciales. La exclusión de tales sujetos podría considerarse equitativa.

La selección equitativa de sujetos se justifica por el principio de la equidad distributiva, el concepto de que los beneficios y las cargas de la vida social deben ser distribuidos equitativamente. Las personas que asumen los riesgos de ser afectadas deben también recibir los beneficios producidos por la cooperación social y las actividades como la investigación clínica. Las oportunidades de recibir los beneficios potenciales que son producidos por actividades sociales deben estar abiertas a todos, especialmente a aquellos a los que se les pidió correr el riesgo, en tanto que los riesgos y afecciones no deben ser relegados a los marginados, estigmatizados, indefensos o pobres (Beauchamp, 1994 #16). La esencia de la equidad en la investigación en sujetos humanos es que la necesidad científica guíe la selección de los sujetos y que los criterios de elegibilidad usados sean los más amplios posibles compatibles con la interrogante de la investigación científica que se investiga y el intento de reducir al mínimo los riesgos de la investigación.

4. Proporción favorable de riesgo-beneficio

La investigación en sujetos humanos puede implicar considerables riesgos y beneficios. Aunque inherente a la investigación, el grado de riesgo y beneficio es incierto, con mayor incertidumbre aún en las primeras etapas. La investigación clínica puede justificarse sólo cuando: 1) los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan, 2) los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan, y 3) los beneficios potenciales son proporcionales o exceden a los riesgos asumidos. Todos los riesgos son sobrellevados por los individuos, si bien pueden resultar en algún beneficio potencial, el beneficio principal es para la sociedad. Por lo tanto, al sopesar los riesgos y los beneficios hay dos comparaciones: 1) riesgos y beneficios potenciales para los sujetos, y 2) riesgos para los sujetos comparados con beneficios para la sociedad. En general, cuanto más probable y/o severo el potencial de riesgo, mayor debe ser la probabilidad y/o magnitud de los beneficios anticipados; por el contrario, la investigación que implique menor probabilidad y/o severidad en riesgos potenciales puede tener beneficios potenciales más inciertos y/o circunscritos.

Obviamente, el concepto de "proporcionalidad" y "extralimitación" de los riesgos y beneficios son metafóricos. Las personas habitualmente comparan los riesgos y los beneficios por sí mismas para decidir si uno excede el otro. La ausencia de una fórmula matemática para determinar cuándo el balance de riesgos y beneficios es proporcional no connota que tales juicios sean intrínsecamente fortuitos o subjetivos. Las evaluaciones sobre la calidad de los libros o de las películas no son cuantificables, pero tampoco se trata sólo de gustos; éstas acarrean juicios basados en estándares compartidos. Asimismo, el requerimiento de que el castigo debe concordar con el crimen o las recompensas reflejar la contribución ha generado normas compartidas sin algoritmos cuantificables. De igual manera, las evaluaciones de los riesgos y beneficios de la investigación son juicios que pueden implicar normas explícitas basadas en un delineado sistemático, sobre la base de datos existentes, de los tipos potenciales de daños y beneficios, su probabilidad de ocurrir y sus consecuencias a largo plazo.

La determinación de cuándo los riesgos potenciales a sujetos individuales exceden el potencial de los beneficios a la sociedad acarrea comparaciones interpersonales que, tanto

conceptual como prácticamente, son muy difíciles y se acercan mucho a la explotación. Aunque tal comparación es inherente a toda investigación clínica, es particularmente exagerada en la Fase I de la investigación durante la cual no se espera ningún beneficio para el individuo. Mientras que los individuos por lo general no sopesan cuándo los riesgos que corren se traducen en beneficios para la sociedad, los responsables de las políticas habitualmente sí hacen tales comparaciones. La exhortación a acercamientos utilitarios hacia la maximización es muy polémica; no existe un marco determinado sobre cómo se deben "balancear" los beneficios sociales contra los riesgos individuales. No obstante, estas decisiones se toman, y son los investigadores y los Comités de Evaluación Institucional los obligados a tomarlas.

Este requisito incorpora los principios de no-maleficencia y beneficencia, por largo tiempo reconocidos como los principios fundamentales de la medicina, en la investigación clínica (Beauchamp, 1994 #16) (Levine, 1988 #14). El principio de no maleficencia sostiene que no se debe causar daño a una persona. Esto justifica la necesidad de reducir al mínimo los riesgos de la investigación. El principio de la beneficencia "se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros" (Beauchamp, 1994 #16). En la investigación clínica, esto se traduce en la necesidad de maximizar los beneficios de la investigación tanto para el sujeto individual como para la sociedad. Se requiere tener la seguridad de que los beneficios exceden los riesgos por la necesidad de evitar la explotación de las personas.

5. Evaluación independiente

Los investigadores tienen potencial de conflicto de intereses. Aun los investigadores bien intencionados tienen múltiples intereses legítimos -interés en realizar una buena investigación, en completar la investigación rápidamente, en proteger a los sujetos de la investigación, en obtener financiamiento y en avanzar sus carreras, etc.- . Estos intereses diversos pueden involuntariamente distorsionar y minar sus juicios en lo referente al diseño y la realización de la investigación, al análisis de los datos, así como a su adherencia a los requisitos éticos (Thompson, 1993 #17). Su deseo de finalizar un estudio rápidamente puede llevarlos a utilizar métodos científicos dudosos y de ese modo comprometer la validez de la investigación, o al uso de sujetos fácilmente disponibles en lugar de aplicar criterios más justos en la selección de éstos; su compromiso con el proyecto de investigación puede conducirlos a enfatizar demasiado los beneficios potenciales y desestimar el potencial de daño a los sujetos. Una manera común de reducir al mínimo el impacto potencial de ese tipo de prejuicios es la evaluación independiente, haciendo que la investigación clínica sea revisada por peritos apropiados que no estén afiliados al estudio y que tengan autoridad para aprobar, enmendar o, en casos extremos, cancelar la investigación.

Una segunda razón para la evaluación independiente de la investigación clínica es la responsabilidad social. La investigación clínica impone riesgos a los sujetos en beneficio de la sociedad. Aún más, los presuntos sujetos de futuros proyectos de investigación son miembros de la sociedad. La evaluación independiente del cumplimiento con los requisitos éticos, de un estudio o investigación, garantiza a la sociedad que las personas inscritas para los ensayos serán tratadas éticamente y no sólo como meros medios. Con esta evaluación, los miembros de la sociedad pueden estar confiados de que no se van a beneficiar

del mal uso de otros seres humanos y que, si se inscriben para la investigación clínica, serán tratados éticamente.

En los Estados Unidos, la evaluación independiente de los proyectos de investigación se hace a través de grupos múltiples: los organismos donantes, las Juntas Institucionales de Revisión locales (IRB), las Juntas de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB). La responsabilidad de la evaluación de cada requisito no siempre es clara y en algunos casos se superpone. Para las instituciones que reciben apoyo del Departamento de Salud y Servicios Sociales existe un organismo gubernamental, la Oficina para la Protección de Riesgos en la Investigación (OPRR), que supervisa y reglamenta los Comités de Evaluación Institucional. Hay otras maneras válidas de garantizar la evaluación y revisión independiente de los protocolos de investigación clínica, algunos de los cuales se han probado en otros países.

6. Consentimiento informado

La finalidad del consentimiento informado es asegurar que los individuos participan en la investigación clínica propuesta sólo cuando ésta es compatible con sus valores, intereses y preferencias. Los requisitos específicos del consentimiento informado incluyen la provisión de información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación, una debida comprensión por parte del sujeto de esta información y de su propia situación clínica, y la toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no (Applebaum, 1987 #18) (Faden, 1986 #19). Cada uno de estos elementos es necesario para asegurar que los individuos tomen determinaciones racionales y libres sobre si el ensayo de investigación se conforma a sus intereses.

El consentimiento informado se justifica por la necesidad del respeto a las personas y a sus decisiones autónomas (Investigación, 18 de abril de 1979 #2) (Levine, 1988 #14; Faden, 1986 #19; Beauchamp, 1994 #16; Applebaum, 1987 #18). Cada persona tiene un valor intrínseco debido a su capacidad de elegir, modificar y proseguir su propio plan de vida. Inscribir a individuos en investigaciones clínicas sin su autorización es tratarlos como medios hacia un fin con el cual pudieran no estar de acuerdo, infringiendo de esa forma su valor intrínseco y su autonomía. Permitiéndole al individuo decidir si -y cómo- quiere contribuir a la investigación, el consentimiento informado respeta a la persona y su autonomía.

7. Respeto a los sujetos inscritos

Los requisitos éticos para la investigación clínica no concluyen cuando los individuos firman el formulario de consentimiento informado y se inscriben en la investigación. Los sujetos deben continuar siendo tratados con respeto mientras participan en la investigación clínica. El respeto a los sujetos inscritos implica al menos cinco actividades diferentes. Primero, el respeto incluye permitir al sujeto cambiar de opinión, a decidir que la investigación no concuerda con sus intereses o preferencias, y a retirarse sin sanción. Segundo, ya que se recopilará información sustancial sobre los sujetos inscritos, su privacidad debe ser respetada administrando la información de acuerdo con reglas de

confidencialidad. Tercero, durante el curso de la investigación clínica, se pueden obtener datos nuevos, información acerca de los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas. El respeto requiere que a los sujetos inscritos se les proporcione esta nueva información. Por ejemplo, cuando los documentos de consentimiento informado se modifican para incluir riesgos o beneficios adicionales descubiertos en el curso de la investigación, los sujetos inscritos también deben ser informados de estos nuevos datos. Cuarto, en reconocimiento a la contribución de los sujetos a la investigación clínica, debe haber algún mecanismo para informarlos sobre los resultados y lo que se aprendió de la investigación clínica. Quinto, el bienestar del sujeto debe vigilarse cuidadosamente a lo largo de su participación por si experimenta reacciones adversas o suceden eventos adversos severos, a fin de proporcionarle un tratamiento apropiado y, si es necesario, retirarlo de la investigación.

Estas diferentes actividades pueden aparecer como una aglomeración de protecciones no relacionadas. Permitirle retirarse o proporcionar al sujeto información sobre nuevos beneficios y riesgos, puede parecer adecuadamente integral al proceso de consentimiento informado. Sin embargo, muchas personas, especialmente los investigadores y los sujetos, creen que el proceso de consentimiento informado concluye al inscribirse. Esta creencia se ve reforzada por la forma en que la evaluación independiente generalmente recalca el documento y rara vez analiza el proceso de consentimiento y el tratamiento de los sujetos una vez que son participantes. Por consiguiente, este conjunto de protecciones se entiende mejor como el tratamiento sensible que se debe proporcionar a los sujetos después de haber firmado los documentos de consentimiento informado. Estas cinco protecciones hacen recordar a los investigadores, a los sujetos, a los revisores y a otros que la investigación clínica ética requiere que se cumplan los requisitos no sólo antes de comenzar la investigación; este requisito recalca la importancia del monitoreo continuo para velar por los intereses de los sujetos inscritos.

El respeto por los sujetos inscritos se justifica por múltiples principios incluida la beneficencia, el respeto por las personas y el respeto a la autonomía. Por ejemplo, permitirle a los sujetos retirarse de la investigación y proporcionarles la información adicional que resulta de la investigación, son aspectos claves de respeto a su autonomía. La protección de su confidencialidad y el monitoreo de su bienestar están motivados por la beneficencia.

- ***La universalidad de los requisitos.***

Estos siete requisitos para que una investigación clínica sea ética son universales. Están justificados por valores éticos y principios ampliamente reconocidos y aceptados, con los que desearía ser tratada toda persona razonable -la prevención de la explotación, la distribución equitativa de riesgos y beneficios y cargas, la beneficencia, el respeto por las personas, etc-. (Scanlon, 1999 #20). En verdad, estos requisitos son precisamente los que las personas invocarían para justificar la investigación clínica si ésta fuera cuestionada. No obstante, al igual que las provisiones constitucionales y enmiendas, estos requisitos éticos son declaraciones de valor y procedimiento generales que requieren de una interpretación práctica y una especificación que intrínsecamente dependerá del contexto. Por ejemplo, quien es considerado vulnerable para los criterios de selección equitativa de sujetos variará de un lugar a otro. En algunos lugares, los ancianos pueden ser venerables

y no vulnerables. Mientras que en los Estados Unidos se necesitan esfuerzos especiales para asegurar que las minorías raciales estén adecuadamente representadas en toda investigación y no sólo marcadas para reclutamiento en investigaciones con alto potencial de riesgo, en otros lugares la selección equitativa de sujetos puede requerir énfasis en ciertos grupos religiosos o étnicos. La adaptación de estos requisitos a identidades, adhesiones y tradiciones culturales encajadas en determinadas circunstancias no debilita su universalidad; pues reconoce que cualquier conjunto de requisitos necesita interpretarse y especificarse en contextos específicos y que esto puede ocurrir de diferentes formas compatibles con su filosofía básica.

· ***El ordenamiento de los requisitos.***

Estos siete requisitos han sido presentados en orden cronológico desde la concepción de la investigación clínica a su precisa formulación y ejecución. El ordenamiento no es arbitrario; es un orden léxico. No hay ninguna necesidad de considerar los requisitos posteriores a menos que se cumplan los previos. La única excepción se refiere a la selección equitativa de los sujetos y la proporción favorable de riesgo-beneficio. Estos dos requisitos deben considerarse juntos, ya que tienen una relación dinámica y se modifican mutuamente; la razón riesgo-beneficio puede variar entre los diferentes grupos potenciales de sujetos. Este argumento no ha sido propuesto anteriormente y puede ser polémico. No obstante, encierra la secuencia lógica necesaria para asegurar que no se explote a los sujetos. No hay ninguna razón para considerar siquiera la selección equitativa de sujetos y menos aún el consentimiento informado si la investigación no tiene valor social ni validez científica.

Cuando un estudio en sí no tiene validez científica, toda otra consideración ética se torna irrelevante. No tiene sentido obtener "consentimiento informado" para realizar un estudio inútil (Rutstein, 1969 #12).

De igual manera, no hay ninguna razón para obtener el consentimiento informado de sujetos reclutados injustamente; la investigación en sí no es ética. La evaluación independiente de la información proporcionada a sujetos potenciales requiere que este paso ocurra antes del consentimiento informado.

· ***Aptitudes necesarias para poner en práctica estos requisitos.***

La puesta en práctica de estos requisitos éticos y la determinación sobre si un ensayo de investigación cumple con cada uno de ellos implica una variedad de habilidades que condicionarán el tipo de capacitación y las aptitudes que será necesario asegurarse que tengan los investigadores clínicos evaluadores. No sólo deben los investigadores clínicos estar capacitados en las metodologías apropiadas, pruebas estadísticas, medición de los resultados y otros aspectos científicos de los ensayos clínicos, también deben estar capacitados en lo que se refiere a la adherencia a estos requisitos éticos, incluida la capacidad y sensibilidad para determinar los criterios de selección de los sujetos apropiados, evaluar la razón riesgo-beneficio, proporcionar información de una manera apropiada, cumplir con los procedimientos de confidencialidad, etc. De igual manera, debido a que la evaluación independiente de la investigación clínica debe su valor, validez, criterios de selección,

proporción de riesgo-beneficio, documentos de consentimiento informado y procedimientos para monitorear a los sujetos inscritos, las aptitudes necesarias deben variar del conocimiento científico al ético. En verdad, cualquier grupo designado encargado de la revisión ética independiente de los ensayos de investigación debe incluir a individuos con aptitudes científicas, estadísticas, éticas, legales; así como a ciudadanos con capacidad de reflexión que comprendan los valores sociales, las prioridades y vulnerabilidad, y las inquietudes de los sujetos potenciales.

· ***Temas pendientes.***

La delineación de este marco sistemático para el examen ético de la investigación clínica todavía deja muchos temas no resueltos en los cuales la interpretación de estos requisitos continúa siendo polémica. Por ejemplo, en lo relativo al requisito de una proporción favorable riesgo-beneficio, algunos alegan que existen límites absolutos y máximos sobre cuánto riesgo predecible es aceptable sin importar el grado de beneficios que puede esperarse. El quinto punto del Código de Nuremberg declara que "ningún experimento debe conducirse donde exista una razón a priori de creer que ocurrirá la muerte o una lesión incapacitadora". Otros afirman que no debe haber ningún límite absoluto sobre riesgo; el riesgo apropiado debe ser una evaluación comparativa dependiendo de los beneficios potenciales y los sujetos participantes. En el caso de enfermedades letales, como el SIDA y el cáncer, algunos riesgos limitados de muerte debido a la investigación pueden ser éticamente aceptables. De igual manera, en lo referente a la selección equitativa de sujetos, existe desacuerdo sobre el asegurar que los resultados de la investigación serán de real valor para los grupos que se están reclutando; en el contexto de la investigación internacional este es el problema de "disponibilidad razonable". Algunos alegan que antes de iniciar un protocolo se debe hacer una provisión explícita para asegurar que si hubiera resultados positivos se garantizará a toda la nación el tratamiento. Otros argumentan no sólo que hay desacuerdo sobre la interpretación de los requisitos, sino sobre la existencia de otros requisitos. Algunos alegan que hay un requisito de diseminar los resultados de la investigación, porque la diseminación es la que genera conocimiento generalizable; si los resultados de investigación no se comparten, entonces quiere decir que los sujetos han sido colocados en situación de riesgo sin considerar los beneficios a la sociedad. Otros sugieren que, de la forma como está presentado, esto no es parte de la evaluación ética de un ensayo de investigación clínica. De igual manera, hay invocaciones de protección no sólo para los intereses de los individuos, sino de las comunidades y que éste es un requisito adicional. Otros creen que la interpretación adecuada de los requisitos -especialmente la selección equitativa de sujetos, la proporción riesgo-beneficio y el consentimiento informado- puede abordar esta inquietud.

Estos siete requisitos para considerar la ética de una investigación clínica deben considerarse análogamente a una constitución, en el sentido que proporciona un marco sistemático para guiar las evaluaciones de los protocolos de investigación clínica individuales, las tradiciones de interpretación para los diversos requisitos generales, el contexto de desacuerdos y las clases de consideraciones que deben invocarse para resolverlos. Como una constitución, y a diferencia del Código de Nuremberg, los requisitos se pueden reinterpretar, refinar y, aun, ser revisados, especialmente a la luz de cambios en la ciencia y en los ensayos clínicos.

Conclusión

Para muchos, la esencia de la investigación clínica ética es el consentimiento informado de los sujetos. Este criterio se genera y se refuerza porque el primer y más extenso principio del Código de Nuremberg es el requisito del consentimiento informado (1996 #3). Y, de las 15 Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica con Sujetos Humanos publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), los primeros nueve están dedicados al consentimiento informado. Lejos de ser el elemento fundamental de la investigación ética, el consentimiento informado no es sino un factor y en realidad uno de los últimos factores para determinar la ética de la investigación clínica. En verdad, hay siete requisitos que proporcionan un marco para evaluar la ética de la investigación clínica. Estos requisitos deben considerarse en orden y todos deben cumplirse.

CUADRO 1: SIETE REQUISITOS PARA QUE UN ENSAYO DE INVESTIGACIÓN SEA ÉTICO

Requisitos	Explicación	Justificación de valores éticos	Conocimientos necesarios para evaluar
Valor social o científico.	Evaluar un tratamiento, una intervención o una teoría que mejorará la salud y el bienestar o el conocimiento.	Escacez de recursos y evitar la explotación.	Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales.
Validez científica.	Postular una hipótesis clara, utilizar principios y métodos científicos aceptados, que incluyen las técnicas estadísticas, para producir datos confiables y válidos.	Escacez de recursos y evitar la explotación.	Conocimientos científicos y estadísticos.
Selección equitativa de los sujetos.	Que la selección de sujetos/participantes se haga cuidando de que no se seleccione a personas/poblaciones estigmatizadas o vulnerables para las investigaciones riesgosas, mientras que a las más favorecidas se les ofrezca participar en investigaciones de potencial más beneficioso.	Justicia distributiva.	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Conocimiento de la cultura y los valores de la comunidad afectadas.
Razón riesgo/beneficio favorable.	Minimizar los riesgos y daños potenciales, maximizando los beneficios potenciales con el fin de que los riesgos a los sujetos/participantes sean proporcionales a los beneficios al sujeto/ participante y a la sociedad.	No-maleficencia. Beneficencia.	Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales.
Evaluación independiente.	Evaluación del diseño del ensayo, la población sujeto propuesta y la razón riesgo/beneficio por individuos ajenos a la investigación.	Minimizar potenciales conflictos de interés. Cumplir con el compromiso a rendir cuenta pública.	Independencia intelectual, económica y de todo tipo de los investigadores.
Consentimiento informado.	Informar a los sujetos potenciales acerca del propósito de la investigación, sus riesgos y beneficios potenciales y las alternativas, de forma que las personas comprendan esta información y puedan tomar decisiones en forma voluntaria acerca de su participación en la investigación.	Respeto a la autonomía de los sujetos.	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales.
Respeto por los sujetos inscritos.	Respeto a los sujetos demostrado mediante: 1. La posibilidad de permitirles salirse de la investigación 2. La protección de su privacidad a través de la confidencialidad 3. La provisión de información acerca de riesgos o beneficios descubiertos en el curso de la investigación 4. La provisión de información acerca de los resultados de la investigación clínica 5. La vigilancia continua de su bienestar	Respeto a la autonomía de los sujetos. Beneficencia.	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales.