

**Problemas éticos
en la práctica
del farmacéutico de hospital**

**ética
clínica**

**Coordinación
Joaquim Bonal**

**Dirección
M.^a Cinta Gamundi Planas**

**Autor/Coordinación
Teresa Requena Caturla**

**Problemas éticos
en la práctica del
farmacéutico de hospital**

**ética
clínica**

**Coordinación
Joaquim Bonal**

**Dirección
M.^a Cinta Gamundi Planas**

**Autor/Coordinación
Teresa Requena Caturla**

ÍNDICE DE AUTORES

Julia Álvarez Hernández. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Príncipe de Asturias». Insalud, Alcalá de Henares, Madrid.

Dolores Barreda Hernández. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Magister en Bioética Fundamental y Clínica. Hospital «Virgen de la Luz». Insalud, Cuenca.

Teresa Requena Caturia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Magister en Bioética Fundamental y Clínica. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

Rosario Santofaya Perrin. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario «Príncipe de Asturias». Insalud, Alcalá de Henares, Madrid.

Olga Tornero Torres. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.

©2001 Preimpresión Directa, sl
Juan Güell, 7B. 08028 Barcelona

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni de cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del copyright.

Depósito Legal: B-35.418-01
Impreso por Press Lina

CAPÍTULO I

ÉTICA CLÍNICA: INTRODUCCIÓN

Teresa Requena Caturla

ÉTICA CLÍNICA. LA RELACIÓN PROFESIONAL SANITARIO-PACIENTE

La Enciclopedia de Bioética define *bioética* como: «El estudio sistemático de las dimensiones morales –incluyendo la visión moral, decisiones, conducta, y políticas– de las ciencias de la vida y de la salud, empleando una variedad de metodologías éticas en un marco interdisciplinario»¹.

La ética clínica se considera una subespecialidad de la bioética, y se refiere a la toma de decisiones en el día a día de aquellos que atienden al paciente.

Desde un punto de vista histórico, los profesionales de la salud han basado sus actuaciones en su competencia técnica y en el criterio del bien del enfermo, siguiendo una ética patriarcal muy arraigada en la medicina mediterránea y recogida en el Juramento Hipocrático. A partir del siglo xvii, surgen en el mundo anglosajón las primeras declaraciones de los derechos humanos, la teoría liberal y el derecho a la libertad de conciencia. La ética está basada en el principio de autonomía; se produce el descubrimiento de la privacidad, se comienza a distinguir entre la moral privada y la moral pública y, muy lentamente, la tradición jurídica va imponiendo a la medicina la libertad de información y decisión. El

enfermo es un ser adulto y autónomo, capaz de recibir toda la información y libre de tomar las decisiones que considere pertinentes sobre su propio cuerpo, es decir, sobre su salud y su vida. Como ha subrayado el profesor Diego Gracia, podría decirse que el lenguaje de la virtud ha sido el principio de la ética médica beneficentista y el de los derechos lo es de la ética médica basada en el principio de autonomía².

La relación profesional sanitario-enfermo es una relación social, aunque nadie más se halle presente. Cuando se habla de «terceras partes», se delimita dentro de un concepto genérico de sociedad, otro más preciso. En la relación profesional sanitario-paciente hay «tres partes». La relación no es lineal, sino triangular, con tres vértices, el *enfermo*, el *profesional sanitario* (médico-farmacéutico-enfermero) y la *sociedad* (estructuras sociales: las instituciones sanitarias, el seguro de enfermedad, el juez...). Podría pensarse que el profesional sanitario y el enfermo toman, conforme a los principios de no maleficencia y autonomía, las decisiones que estiman pertinentes y las terceras partes las ponen en práctica, como si éstas fueran medios o instrumentos para cumplir un «fin»: la decisión profesional sanitario-paciente. Pero las «terceras partes» son estructuras con entidad propia, que se rigen por un tercer principio,

distinto del de no maleficencia del profesional sanitario y del de autonomía del enfermo. El principio de las terceras partes o de la sociedad es el de «justicia», que se ha encarnado en una tradición política. La justicia es la virtud política por excelencia.

Los cambios en el modelo de asistencia sanitaria generan conflictos éticos. Si bien la asistencia se universaliza, se extiende a toda la población, debido a la crisis económica y a la escasez de recursos no es posible cubrir todas las necesidades, sino sólo las básicas, aquellas exigibles en justicia. En cualquier caso, el sistema debe asegurar el acceso igualitario y la distribución equitativa de los recursos sanitarios limitados.

El profesor D. Gracia dice que «la enfermedad es un hecho tan dramático de la vida humana, que pone a prueba tanto la autonomía del enfermo como la no-maleficencia del sanitario, la beneficencia de la familia y la justicia de la sociedad»³.

TEORÍAS Y PRINCIPIOS ÉTICOS COMO MARCO PARA LA TOMA DE DECISIONES

A pesar de que los nuevos códigos de ética farmacéutica^{4,5} incluyen los principios básicos en los que se fundamenta la bioética (beneficencia, autonomía y justicia), son incompletos como marco para la toma de decisiones en situaciones concretas cuando los principios básicos entran en conflicto, siendo necesario para ello una fundamentación ética y un método.

A lo largo de la historia de la ética se han utilizado diferentes fundamentaciones, que han usados distintos lenguajes éticos: lenguaje de la virtud y del vicio, lenguaje del derecho y del deber, lenguaje de los principios y consecuencias y lenguaje de los hechos y valores.

Las principales fundamentaciones se recogen en tres teorías:

–**Teoría de la virtud.** La más antigua, se basa en el carácter o cualidad de las personas y refleja la capacidad de poder hacer algo. Por ello, los griegos consideraban no sólo las virtudes en las personas, sino también en los animales y en las cosas (un cuchillo tiene la virtud de cortar). Aristóteles, en su obra *Ética nicomáquea*, define la virtud del hombre «como el modo de ser por el cual el hombre se hace bueno y por el cual realiza bien su función propia»⁶. La teoría de la virtud late en la historia de todos los juramentos y códigos de oficios y profesiones. Impregna el sentido del término «vocación» y, aunque muy criticada por los utilitaristas, ha tenido un resurgimiento recogido en la obra de A. MacIntyre⁷.

–**Teoría deontológica.** Teoría ética que evalúa la conducta basándose en la naturaleza de los actos en sí, sin valorar las consecuencias. Su mayor exponente histórico corresponde a los idealistas, a Emmanuel Kant que fundamentó el canon de la moralidad: Todos los seres humanos son fines en sí mismos y no sólo medios y, por tanto, merecen respeto. Los seres humanos tienen dignidad y no precio⁸.

–**Teoría consecuencialista.** Teoría ética que a la hora de evaluar la conducta sólo se preocupa por los resultados o consecuencias de las acciones (teorías teleológicas). Su mayor exponente histórico corresponde a los utilitaristas (John Stuart Mill) y a su principio de utilidad: «Una acción es correcta si y sólo si sus consecuencias son mejores que las que se seguirán de cualquier acción alternativa»².

Entre estas dos posturas extremas surgen teorías que abogan por posiciones intermedias: Los deontologistas débiles y los utilitaristas de regla. Aristóteles ya decía que la virtud es un término medio⁶.

La bioética, basándose en el canon moral del ser humano y en su necesidad, como ser racional, de justificación mo-

ral de sus propios actos, adopta los cuatro principios éticos: *autonomía* y *beneficencia*, pertenecientes a la esfera privada de los individuos, y *no maleficencia* y *justicia*, pertenecientes a la esfera pública⁹.

Sir David Ross, gran eticista inglés de principios del siglo xx, estableció el método principialista de análisis de casos concretos. En éste, establece dos momentos en el juicio moral, primero el de los deberes *prima facie* y después el del deber real, que es el que, efectivamente, incumbe en una circunstancia concreta. Es decir, los deberes *prima facie* son objetivos pero anulables por otros deberes *prima facie* de mayor urgencia. Su aplicación actual consiste, según D. Gracia, en¹⁰:

I. El momento *a priori*: Principios *prima facie*:

Autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia

II. El momento *a posteriori*: Principios reales y efectivos:

—Hay que jerarquizar los principios *prima facie* en conflicto, a la vista de la situación concreta y de las consecuencias previstas.

—La jerarquía puede variar de unas personas a otras, según la percepción que tengan de la situación concreta.

—Por eso mismo, conviene tener en cuenta el mayor número de perspectivas posibles sobre el hecho, en un esfuerzo por enriquecer lo más posible el análisis antes de tomar una decisión.

—Éste es el objetivo primario de los llamados Comités Institucionales de Ética.

Marco para la toma de decisiones éticas (Juicio Moral)¹⁰

1. Momento ontológico: Canon moral.
2. Momento deontológico: Principios *prima facie*.

3. Momento teleológico: Análisis de las consecuencias.

4. Momento dialógico: Se han de tener en cuenta los intereses de todos los afectados.

PROCEDIMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN ÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En ética clínica, se utilizan desde hace bastantes años los árboles de decisión, aunque, generalmente, de forma simplificada, sin efectuar un cálculo detallado de las probabilidades. Uno de los primeros en utilizar este procedimiento fue Baruch Brody, pero el modelo que por su simplicidad fue mejor aceptado fue el propuesto por David C. Thomasma. Albert Jonsen elaboró un procedimiento basándose en el lenguaje de los «casos» y las «máximas».

El profesor Diego Gracia utiliza un procedimiento basado en el análisis de los principios y de las consecuencias, como el propuesto por Davis Ross, aplicándolo a la ética clínica:

Procedimiento de decisión en ética clínica¹⁰

1. Análisis de la historia clínica por problemas (biológicos, sociales).

2. Análisis de los datos clínicos biológicos. Discusión.

3. Identificación de posibles problemas éticos: diferenciar, enumerar, definir todos los problemas éticos de la historia clínica.

4. Elección del problema: el que origina un conflicto de valores fundamental.

5. Estudio de los cursos de acción posibles.

6. Selección de la posibilidad óptima, la que salva más valores en conflicto.

7. Decisión sobre el curso de acción a tomar.

8. Análisis de los argumentos fuertes en contra de la decisión, así como las razones para la decisión (capacidad para defenderlo en público).

Bibliografía

1. Encyclopedia of Bioethics (edición revisada 1995) CD-Rom. Warren Thomas Reich

- ed. MacMillan Library Reference. EE.UU.
2. Gracia D. Fundamentos de Bioética. 1.ª ed. Madrid. Eudema 1989.
3. Gracia D. La relación clínica. Rev Clin Esp 1992; 191 (2).
4. American Pharmaceutical Association. Code of Ethics for Pharmacists. Am J Health-Sys Pharm 1995; 52: 2131.
5. FIP Code of ethics 1997. www.fip.nl/publication/publication1.htm. (entrada octubre 2000).
6. Aristóteles. Ética nicomáquea. Julio Palli Bonet, trad. Editorial Gredos 1995.
7. MacIntyre A. After Virtue: A study in moral theory. 2.ª ed. Notre Dame Ind. University Nôtre Dame Press. 1984.
8. Kant I. Fundamentación de la metafísica de las costumbres: filosofía moral. Manuel García Morente, Trad. Madrid: Real Sociedad Matritense de Amigos del País, D.L. 1992.
9. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 3.ª ed. Nueva York. Oxford University Press 1987.
10. Gracia D. Procedimientos en ética clínica. Madrid. Eudema 1991.

CAPÍTULO II

PROBLEMAS ÉTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL FARMACÉUTICO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE PROBLEMAS ÉTICOS EN FARMACOTERAPIA

Teresa Requena Caturla

El farmacéutico, como profesional sanitario, puede verse inmerso en distintos problemas éticos, muchos de ellos comunes al resto de profesionales sanitarios¹.

Estos conflictos se desarrollan en el marco de la relación profesional sanitario-paciente, de la que se habló anteriormente. A efectos docentes, y dado que la terapia con medicamentos se aplica prácticamente a todos los pacientes, se podría modificar el triángulo de esta relación dándole una nueva dimensión y convirtiéndolo en un tetraedro, en cuya

base se encontraría la relación médico-farmacéutico-paciente y en el vértice superior la sociedad (figura 1). Con ello no excluimos a la enfermería, ni a la familia, que encuadraremos con el médico y el paciente, respectivamente.

Los profesionales inmersos en la relación clínica deben trabajar dentro de un marco legal que defina las competencias de cada uno y deben respetar los siguientes derechos del paciente:

- La confidencialidad es un deber de todos los profesionales sanitarios de no revelar a terceros, sin permiso del paciente, información relativa a él o a su enfermedad, que se corresponde con su derecho a la confidencialidad. Pero es un deber *prima facie*, es decir no absoluto, por lo que cuando ponga en peligro a un tercero o exija su rotura la

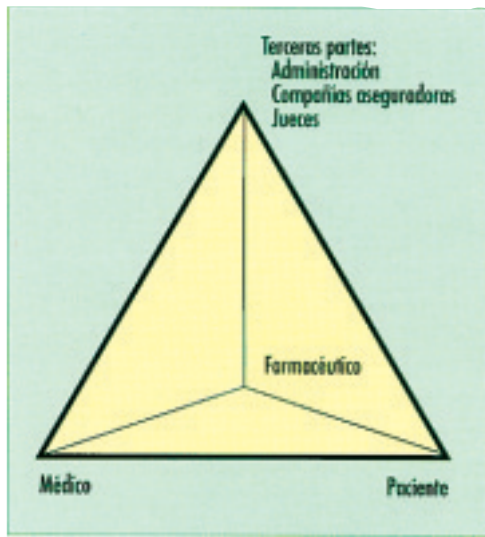


Figura 1. Relación médico-farmacéutico-paciente

legislación, se deberá hacer una excepción.

- La privacidad es el derecho del paciente a que personas no autorizadas no puedan acceder a su habitación, historia clínica, ni a bases de datos en donde esté contenida su información.

- Revelación de la información clínica al paciente. Mientras la legislación no diga lo contrario, la información diagnóstica, terapéutica y pronóstica es competencia del médico que atiende al paciente. Este hecho no excluye que el farmacéutico pueda dar información sobre los medicamentos prescritos a los pacientes, pero en su beneficio es mejor realizarla dentro de un marco consensuado de actuaciones conjuntas médico-farmacéutico.

Equipos multidisciplinares

En el marco sanitario actual, la estructura clásica de la relación médico-paciente se ha complicado. Por un lado, ya no es un único médico el que lleva al paciente, sobre todo en atención especializada, en la cual, el desarrollo del número de especialidades médicas y la subespecialización conlleva que el pa-

ciente sea tratado por varios médicos, en diferentes momentos de su tratamiento. La relación con cada uno de ellos es efímera, si existe como tal. Por ello, las estructuras hospitalarias públicas hacen esfuerzos para nombrar a un médico responsable del paciente en cada episodio clínico que requiere atención hospitalaria. Pero un paciente puede pasar por urgencias, cirugía, quirófano, reanimación, cuidados intensivos y planta de hospitalización, en la que podrá recibir, además de la atención del médico asignado, la de otras especialidades.

La toma de decisiones se complica, es más inestable, aunque no por ello menos rica. Cada especialidad debe cumplir su papel, debe prestar los conocimientos y habilidades que tienen al objetivo común de beneficiar al paciente, siempre en un marco de respeto del consentimiento informado del mismo.

La tendencia en la relación democrática entre los distintos especialistas y el paciente es distribuir el poder entre todos. Ya no es una relación vertical, aunque esto no quiere decir que sea realmente horizontal, ni entre los especialistas, ya que éstos cooperan con diferentes niveles de responsabilidad en el cuidado del paciente; ni entre éstos y el paciente, ya que este último no está en igualdad de condiciones en la relación, no tiene conocimientos médicos y, además, su situación psicológica no es comparable.

Las decisiones deben ser compartidas, pero compartir significa también hacerse responsable de las consecuencias (figura 1).

Problemas éticos

T.L. Beauchamp y J.F. Childress definen un problema ético como un conflicto entre dos obligaciones morales o normas. En general, hay dos tipos de problemas éticos²:

- Los que se originan por una duda sobre la moralidad de un acto en sí, ante fuertes argumentos contrapuestos.

—Los que se originan por una duda sobre la decisión entre realizar un acto u otro, ambos de obligación moral y excluyentes entre sí.

La expresión *dilema* viene del griego y significa *dos premisas*. Hablar de dilemas en ética puede parecer un intento de simplificar los problemas en dos únicas vías de resolución. La realidad es más rica y suele ofrecer más opciones frente a un problema, por ello en adelante nos referiremos a *problemas éticos*.

Los problemas más específicos en la práctica clínica del farmacéutico dentro de esta relación son los derivados de la terapia con medicamentos, nutrición e hidratación y los tratamientos con placebo.

Definición de problema ético en farmacoterapia

Podemos definir el *problema ético* en farmacoterapia como el conflicto entre obligaciones morales o normas que puede poner en peligro el tratamiento farmacológico óptimo del paciente.

Clasificación de problemas éticos en farmacoterapia

Los problemas éticos en farmacoterapia se pueden clasificar de la siguiente manera:

- **Ocasionados por diferencias interprofesionales (médico-farmacéutico-enfermero) en la toma de decisiones farmacoterapéuticas**

—En la valoración del beneficio-riesgo de la farmacoterapia necesaria o prescrita por un médico a un paciente.

—En la incorporación de las preferencias del paciente en las decisiones farmacoterapéuticas.

El análisis de estos problemas identifica valores o normas en conflicto. Por una parte, la obligación moral del farmacéutico de promover el tratamiento óptimo del paciente en el primer caso y la obligación del farmacéutico de respetar la autonomía y dignidad del paciente, en el segundo caso.

La decisión terapéutica más adecuada es la elección de la opción de mayor evidencia en las circunstancias del paciente, ante un diagnóstico y pronóstico de alta probabilidad y, además, es la aceptada por el paciente.

Por ello, como antecedente al problema, se asume que el farmacéutico mantiene su competencia profesional, conoce la historia clínica del paciente, las circunstancias del caso y, preferiblemente, al paciente.

El conflicto se genera cuando, una vez discutidas las discrepancias con el médico, socialmente se espera que el farmacéutico ha de asumir la orden médica y dispensar la medicación por él prescrita.

Pueden producirse conflictos de este tipo en las siguientes circunstancias:

—Omisión de terapia validada y claramente indicada.

—Prescripciones de terapias no validadas, ni indicadas ni contraindicadas.

—Terapias claramente contraindicadas.

—Imposición de terapias al paciente por parte de los profesionales.

—Exigencia de terapias por parte del paciente no indicadas por el médico.

Ejemplos prácticos recogidos en la bibliografía científica son: la sedación obligatoria³, la analgesia tóxica⁴, las retiradas de tratamientos (antibióticos, nutrición, hidratación^{5,6}), la utilización de placebo⁷.

- **Ocasionados por la falta de acceso o disponibilidad de medicamentos**

—Claramente indicados y sin alternativas de igual eficacia para el paciente en concreto, medicamentos huérfanos...

La accesibilidad actual a la bibliografía científica por parte de todos los profesionales en los países desarrollados, puede ocasionar que se conozcan medicamentos no comercializados en nuestros países, y que el profesional cree convenientes para su paciente, pero la Administración no los importa.

Otro caso sería cuando se presenta una escasez de medicamentos en un momento determinado. El racionamiento

implicaría una selección de la población a tratar y sería exigible que se utilizaran criterios transparentes y equitativos, como por ejemplo el objetivo de mayor beneficio, por factores pronóstico, o incluso por sorteo.

El análisis de este problema introduce, por una parte, el deber del farmacéutico de promover el tratamiento óptimo del paciente y el de la Administración de establecer criterios explícitos para el acceso o disponibilidad de estos fármacos (políticas sobre medicamentos huérfanos, formulación magistral de principios activos no registrados...).

–Medicamentos en investigación para enfermedades severas o que amenazan la vida y sin tratamientos alternativos satisfactorios².

Se puede producir un conflicto entre el estándar de evidencia considerado necesario por la Administración, el ensayo clínico aleatorizado y controlado (ECAC) y el deseo del paciente de participar en un protocolo abierto de uso compasivo. Se trataría de un conflicto entre el principio de autonomía (paciente) y el de beneficencia (Administración).

A favor de los protocolos abiertos de uso compasivo se argumenta que se está exigiendo un mínimo, el ECAC, que el paciente no quiere, por lo que se cae en un paternalismo social. Además, se argumenta que es posible la investigación de la práctica clínica, haciendo estudios de resultados sin pasar por los estudios con rama control o con placebo.

A favor de la exigencia de ECAC se argumenta que, al tratarse de una población vulnerable, puede producirse una explotación comercial al introducir un fármaco en una patología sin alternativas terapéuticas y sin haber conseguido un estándar mínimo de evidencia científica. Si a todos los pacientes con esa patología se les oferta el fármaco, no se podrá comparar esta alternativa con placebo, por lo que no habrá certeza de eficacia y ninguna otra terapia posterior podrá compararse con placebo.

- **Ocasionados por una posible discriminación, en el uso o en el coste para el paciente, de la farmacoterapia**

–Discriminación negativa en el uso:

Se refiere a la no utilización de terapias indicadas en ancianos o en mujeres, sin situaciones de comorbilidad que lo justifiquen⁸⁻¹². El Comité de Ética de la American Medical Association denunció el racionamiento implícito de fibrinolíticos en ancianos y la menor tasa de diagnósticos y tratamientos de la enfermedad cardiovascular y el cáncer de pulmón en mujeres, probablemente debido a prejuicios, creencias o estereotipos de menor prevalencia de la enfermedad en este colectivo¹³.

En realidad, la discriminación negativa no produce ningún conflicto ético, no es ética en sí, ya que no respeta el principio de no maleficencia, ni el de justicia.

–Discriminación positiva en el uso o en el coste para el paciente de la farmacoterapia:

Por ejemplo, la utilización de eritropoyetina en pacientes que no aceptan la transfusión de sangre (testigos de Jehová...). Los principios en conflicto podrían ser beneficencia y justicia. Podría justificarse su uso si entendemos la justicia como equidad, utilizando el siguiente argumento: la transfusión de sangre está claramente en contra de las creencias de este colectivo, dichas creencias han sido repetidamente vulneradas, desde el principio de equidad deberíamos dar más al más desfavorecido, siempre con criterios explícitos y transparentes.

En cuanto al coste, se produce discriminación positiva cuando la Administración decide la financiación pública de terapias completas para ciertas patologías.

- **Ocasionados por la denegación o restricción de medicamentos debido al coste:**

El racionamiento por coste es la denegación sistemática y deliberada de algunos recursos, aunque puedan ser benefi-

ciosos, por considerarse muy caros¹⁴. Se excluyen los casos en los que hay terapias alternativas de igual eficacia y seguridad a menor coste, ya que ésta sería la terapia claramente indicada y la más justa (principios de racionalidad y justicia distributiva).

–Racionamiento de una terapia claramente indicada y sin alternativas de igual eficacia y seguridad.

Los principios en conflicto serían no maleficencia y justicia. El racionamiento debe ser equitativo y no violar el «mínimo decente». Es éticamente aceptable cuando los criterios de racionamiento son explícitos y conocidos por los potencialmente afectados. Se entiende en un marco de escasez de recursos y en el que se han adoptado todas las medidas en la racionalización de los mismos.

–Racionamiento de terapias ni indicadas ni contraindicadas (no hay evidencias ni a favor ni en contra) que son restringidas o denegadas por su elevado coste.

El conflicto se produce bien entre el principio de beneficencia (si el médico indica el tratamiento) o el principio de autonomía (el paciente quiere la terapia) con el de justicia. No hay conflicto si el que financia el tratamiento es el propio paciente, pero sí lo hay si es la sanidad pública. Generalmente, el principio de justicia prevalece sobre los otros dos, y las excepciones deberían poder justificarse.

Las decisiones de racionamiento para que sean justas (justicia distributiva) deben ser adoptadas por la administración sanitaria.

Bibliografía

1. Buerki RA, Vottero LD. Ethical responsibility in pharmacy practice. American Institute of the History of Pharmacy. Wisconsin: Madison; 1996.
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 4.ª ed. Nueva York: Oxford University Press 1994.
3. Manolakis ML, Uretsky SD, Veatch RM. Sedation of an unruly patient. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 205-209.
4. van der Heide A, van der Maas PJ, van der Wal G, Kollee LA. Using potentially life-shortening drugs in neonates and infants. Crit Care Med 2000; 28(7): 2.595-2.599.
5. Winker MA, Flanagan A. Caring for patients at the end of life. JAMA 1999; 282 (20): 1.965.
6. Council on Ethical and Judicial Affairs American Medical Association. Medical futility in end-of-life care. JAMA 1999; 281: 937-941.
7. Lachaux B, Lemoine P. Placebo. Un medicamento que busca la verdad. 1.ª ed. Madrid. McGraw Hill, 1989.
8. Pettersen KI. Age-related discrimination in the use of fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction in Norway. Age and Aging 1995; 24: 198-203.
9. Giugliano RP, Camargo CA, Lloyd-Jones DM y cols. Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: potential impact of practice guidelines. Arch Intern Med 1998; 158: 1.113-1.120.
10. Hamel MB, Davis RB, Teno JM y cols. Older age, aggressiveness of care, and survival for seriously ill, hospitalized adults. Ann Intern Med 1999; 131: 721-728.
11. Miller M, Byington R, Hunninghake D y cols. Arch Intern Med 2000; 160: 343-347.
12. Canto JG, Allison JJ, Kiefe CI y cols. N Engl J Med 2000; 1.094-1.100.
13. www.ama-assn.org/ama/pub/category/2513.html (entrada octubre 2000).
14. Rothman DJ. The rising cost of pharmaceuticals: An ethicist's perspective. Am J Hosp Pharm 1993; 50 (Supl 4): S10-S12.

PROBLEMAS ÉTICOS EN LA INTERPRETACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO

Rosario Santolaya Perrín

INTRODUCCIÓN

Una terapia está validada cuando a través de un buen método se ha obtenido un buen resultado. Sin embargo, esto no significa necesariamente que el balance/beneficio/riesgo sea favorable para un paciente. La investigación clínica proporciona datos medios y numéricos. Para predecir los resultados que producirá en un paciente concreto es necesario tener en cuenta sus características particulares (comorbilidad, pronóstico, medio en el que se va a aplicar la terapia...). Para juzgar si los resultados previsibles son buenos, es necesario tener en cuenta los valores del paciente como un elemento más que considerar en la decisión farmacoterapéutica¹ (figura 1).

Por tanto, en la determinación del balance beneficio riesgo se distinguen dos fases:

Evaluación técnica, que conlleva las siguientes actividades:

- Selección de la información disponible sobre los efectos que produce un medicamento, desechando aquella que pueda conducir a valoraciones erróneas.
- Relación y cuantificación de los datos sobre eficacia y seguridad.
- Evaluación de la aplicabilidad de la información a las características de un paciente concreto.

Esta evaluación la realizan los profesionales y el objetivo es proporcionar elementos de juicio para la valoración final.

Valoración del beneficio riesgo: Consiste en decidir si la relación beneficio riesgo es o no favorable. Es un juicio de valor. El mínimo lo establecen las autoridades sanitarias.

En la práctica farmacéutica, existen dos niveles de decisión:

–**Nivel poblacional:** Evaluar si una terapia presenta un balance beneficio/riesgo favorable en una población determinada de pacientes. Este tipo de decisiones se realizan en el ámbito de las comisiones clínicas.

–**Nivel individual:** Extrapolar los datos medios obtenidos de la investigación clí-

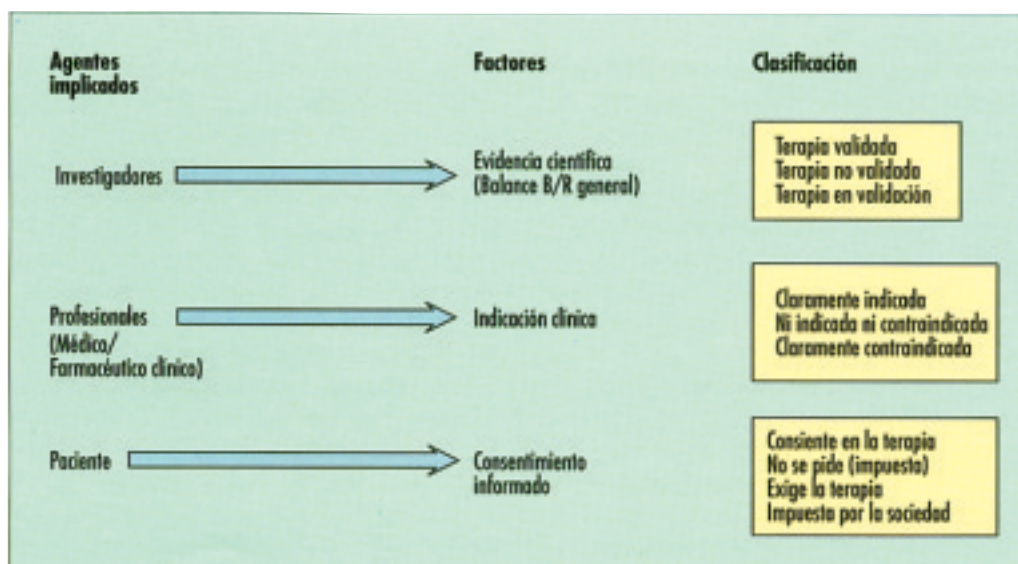


Figura 1. Problemas éticos en farmacoterapia. La decisión farmacoterapéutica

nica a las características particulares del paciente teniendo en cuenta sus valores. Este tipo de decisiones corresponden a actividades clínicas del farmacéutico y sólo se pueden tomar correctamente en el marco de la atención farmacéutica.

EVALUACIÓN TÉCNICA. SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los efectos que un tratamiento producen en un paciente no se conocen hasta que no ha recibido el tratamiento, y lo que se realiza es una predicción de su respuesta. El método de predicción más racional es suponer que el paciente va a responder de forma similar a otros pacientes con características parecidas, ya que basar la predicción en mecanismos fisiopatológicos con frecuencia conduce a predicciones erróneas. Basta recordar que muchas moléculas sintetizadas no llegan a fases avanzadas de la investigación clínica porque las hipótesis iniciales no se confirman.

Para conocer el efecto que una terapia produce en un grupo de pacientes es necesario un método que asegure que no hay sesgos que confundan sobre el verdadero valor del medicamento. Extraer conclusiones a partir de los efectos observados en la práctica asistencial (experiencia clínica), puede producir valoraciones falsas, ya que la muestra es limitada, heterogénea, no se han controlado los factores de confusión y, con frecuencia, tampoco se recogen de forma sistemática los resultados de una terapia, de manera que no se dispone de datos cuantitativos, únicamente de apreciaciones del tipo «este medicamento es bueno o no».

En el marco de la medicina basada en la evidencia, está validado lo que tiene un buen método, y el mejor es el ensayo clínico controlado con asignación aleatoria o sus metanálisis. La existencia de un grupo control permite discernir entre los efectos producidos por la intervención

experimental y los que se producen como consecuencia de la historia natural de la enfermedad².

La asignación aleatoria consigue, si la muestra es lo suficientemente grande, que los sujetos se distribuyan de forma homogénea en el grupo control y en el grupo de intervención, tanto en los factores pronóstico conocidos como en los que se desconocen. En realidad, la aleatorización no asegura la homogeneidad pero tiende a producirla. Esta tendencia es tanto más marcada cuanto mayor sea el tamaño de la muestra.

La validez de un resultado de un ensayo clínico viene determinada por la calidad del mismo. El estudio debe incluir un número representativo y suficiente de sujetos, el necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas, si es que existen.

Si el azar no ha conseguido la distribución homogénea en los factores pronóstico conocidos, deben realizarse estimaciones estadísticas para ajustar estas diferencias. Además, la asignación a los grupos debe ser ciega para los pacientes y para el investigador, con el objeto de que no se produzcan sesgos en la valoración de los resultados.

El grupo control representará el estándar de tratamiento validado, o el no tratamiento o placebo, cuando éste no exista. El seguimiento de los pacientes será el necesario para detectar diferencias en la variable que se está valorando.

Finalmente, el análisis de los resultados se realizará en pacientes evaluables y por intención de tratar (esto es especialmente importante si hay grandes diferencias entre el número de pacientes aleatorizados y el número de pacientes evaluables al final del estudio).

Las terapias que se sustentan en resultados de estudios observacionales, como norma general, no pueden considerarse validadas, especialmente por la falta de asignación aleatoria. Aunque, en ocasiones, estos estudios han producido resultados similares a los de ensayos clí-

nicos, en otras muchas han sobrestimado el efecto real^{3,4}. En la bibliografía están descritos métodos para determinar la validez de los resultados de estudios observacionales⁵. Estos métodos obedecen a la necesidad de utilizar los resultados de estudios observacionales cuando no existen ensayos clínicos y para determinar el riesgo de las terapias. Los resultados de toxicidad obtenidos en los ensayos clínicos son los más válidos, pero si un efecto adverso se produce con baja incidencia, a largo plazo, o afecta a poblaciones que se excluyen de éstos, difícilmente será detectado.

La Agencia Europea del Medicamento tiene definidos los estándares mínimos de calidad que tiene que tener un ensayo clínico que sustenta el registro de una indicación. Por lo tanto, oficialmente existe una definición de validez y, en la práctica, en la actualidad, es difícil encontrar indicaciones aprobadas de medicamentos basadas en resultados no válidos.

Sin embargo, la función reguladora del registro de medicamentos es una función pasiva, sólo se registra lo que se solicita. En numerosas ocasiones, la indicación registrada no define la terapia completa con la que se debe utilizar el medicamento. Así, para un medicamento se hallan indicaciones aprobadas del tipo «infección VIH» o «cáncer de mama metastásico».

Una vez oficialmente aprobada la utilización de los medicamentos en estas indicaciones, no existe la obligación legal o la necesidad por parte de la industria de registrar combinaciones de fármacos diferentes a las utilizadas en el ensayo que se realizó para solicitar el registro, y en muchas ocasiones la calidad de los ensayos disminuye una vez se ha obtenido éste. Ya no existe el mínimo de calidad, y algunos tratamientos pueden considerarse experimentales, porque las consecuencias de su administración son poco conocidas, disponiendo, en el mejor de los casos, de estudios no controlados.

Pongamos el ejemplo de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección VIH. Se registran a partir de ensayos clínicos en triple terapia. Sin embargo, no es infrecuente su utilización en terapia cuádruple o incluso quíntuple, basando la decisión en los resultados de estudios de diferente validez, desde estudios farmacocinéticos hasta estudios no controlados o controlados con asignación aleatoria pero sólo publicados en forma de resumen, con lo que no es posible evaluar la calidad.

Para valorar la relación beneficio/riesgo no sólo hay que asegurar que los datos que se manejan son válidos. Además deben ser relevantes⁶. Las variables de resultado de la investigación clínica pueden ser:

–*Variables finales*: Hacen referencia a efectos del fármaco en la morbilidad y la mortalidad. Proporcionan información sobre la consecución de los objetivos de la terapia. Por definición, son siempre variables clínicas relevantes.

–*Variables intermedias*: Hacen referencia a efectos biológicos o clínicos que se supone se traducen en una mejora de la morbimortalidad. El inconveniente deriva de esta suposición que no siempre es cierta. Ejemplos de estas variables son la presión arterial como medida de evaluación de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión, la respuesta tumoral como medida del tiempo de supervivencia en un paciente oncológico, carga vírica como medida de evaluación de la morbimortalidad asociada a SIDA, etc. Las variables intermedias deben haber demostrado su influencia en la morbilidad o mortalidad y que su corrección se traduce en una corrección de la variable final o, al menos, definir qué variación en una variable intermedia es clínicamente relevante por sí misma. Este tipo de variables tienen siempre un grado mayor de incertidumbre que las variables finales. Por ello, cuando se disponga de variables finales, no se deben tener en cuenta.

La utilización, en el ámbito de la práctica asistencial, de terapias cuyo balance beneficio/riesgo no está validado puede no respetar el principio de no maleficencia. Cuando se utilizan en lugar de alternativas que han demostrado un mejor balance beneficio/riesgo, se vulnera el principio de beneficencia, según el cual se debe proporcionar al paciente el mejor tratamiento disponible. Además, se facilita la introducción en el mercado de todo tipo de productos, de los que se desconoce su balance beneficio/riesgo, muy atractivos para la población más vulnerable. Una vez las terapias se asientan como dogmas médicos no validados para

indicaciones en las que no existe otra alternativa, no se investigan. No hay interés comercial y los pacientes con dificultad aceptarán participar en un ensayo clínico frente a placebo cuando, aunque la terapia pueda ser ineficaz, no entraña riesgos excesivos según la experiencia clínica. El problema se agrava cuando estas terapias terminan constituyendo el grupo control de nuevos tratamientos en validación. A todos estos problemas en la utilización de terapias experimentales hay que añadir el coste. Su uso puede no respetar el principio de equidad: ¿cuál es el criterio para decidir qué tratamientos experimentales se financian?

Tabla 1. Medidas de eficacia y seguridad

Supongamos un medicamento A que se utiliza para prevenir las complicaciones cardiovasculares tras un episodio de angina inestable. En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y bien diseñado se ha obtenido un porcentaje de complicaciones del 8,7% con A frente a 14,2% con placebo. Sin embargo, A produce un porcentaje del 2,3% más de hemorragia severa que el grupo control. Supongamos otro medicamento B que se utiliza en la misma indicación. Los resultados han sido del 14,2% de complicaciones con B frente al 15,7% en el grupo control. En este caso el porcentaje de hemorragias es un 1,5% mayor con B que con el tratamiento control.

FÁRMACO	COMPLICACIONES TRATAMIENTO (%)	COMPLICACIONES CONTROL (%)	RRA (%)	NNT	DIFERENCIA DE HEMORRAGIA (%)	Nº DE COMPLICACIONES EVITADAS/ EPISODIO DE EFECTO ADVERSO*
A	8,7	14,2	3,2	33	2,3	1,32
B	14,2	15,7	1,5	50	1,5	1,33

*Cálculo:

2,3 hemorragias—100 pacientes

1 hemorragia—Y complicaciones evitadas

NNT= 33 pacientes—1 complicación evitada

NNH—Nº complicaciones evitadas/episodio de hemorragia producido

¿Cómo se mide la eficacia de la terapia? La mejor medida de riesgo es la diferencia de riesgos (riesgo absoluto: RRA)

El NNT es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir una complicación y es la inversa del RRA ($1/RRA=NNT$)

Se prefiere la diferencia de riesgos a la razón porque informa mejor sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, un riesgo relativo de 2, que es equivalente a multiplicar por 2 el riesgo, se obtiene igualmente al pasar del 100 al 50% que al pasar del 2 al 1%

Con estos datos concluimos que A es más eficaz que B pero también más tóxico.

¿Cómo relacionar la eficacia y el riesgo?

Interesa el número de complicaciones prevenidas por cada episodio de hemorragia severa. Puede observarse que, si bien A es más eficaz que B, la relación beneficio/riesgo es similar y favorable en los dos casos al tratamiento

NOTA: hay que tener precaución al comparar datos obtenidos de distintos estudios porque los pacientes pueden no ser comparables

CUANTIFICACIÓN Y RELACIÓN DE LOS DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Una vez seleccionada la información disponible, es necesario llegar al máximo nivel de cuantificación de la eficacia, del riesgo y de la relación entre ambos. Esto proporcionará argumentos para decidir. Sin ello, sólo se tendrá información del tipo «el tratamiento A es eficaz pero tiene efectos indeseables», claramente insuficiente para tomar decisiones.

Existe consenso casi generalizado de que la medida de riesgo que mejor define la magnitud de un efecto es la diferencia de riesgos y su inversa, el NNT. Estas medidas son igualmente aplicables a datos de eficacia y seguridad¹.

Para relacionar eficacia y seguridad se utiliza el cociente de riesgos o NNT (reducción absoluta de riesgo/aumento absoluto de riesgo o NNT/NNH, siendo el NNH el número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto adverso) (tabla 1).

También deben conocerse los intervalos de confianza para variables binarias y los rangos de mediana de supervivencia, porque aproximan al mejor resultado posible (tabla 2).

Hay que tener en cuenta que la variable mortalidad relaciona beneficio y riesgos potencialmente mortales. Si un ciclo de quimioterapia no aumenta la supervivencia frente a otro, pero produce me-

nor número de neutropenias, en realidad se puede concluir, si se tienen en cuenta sólo estos dos aspectos, que la relación beneficio/riesgo es igual, ya que aun teniendo en cuenta la posibilidad de neutropenias fatales y retraso en la administración de quimioterapia como consecuencia de neutropenias más leves, la supervivencia es similar. Sin embargo, la variable mortalidad no tiene en cuenta los daños permanentes para lo cual habría que recurrir a análisis de calidad de vida.

EVALUACIÓN SOBRE LA APLICABILIDAD DE LA INFORMACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE UN PACIENTE CONCRETO

Los resultados obtenidos en la investigación clínica deben ser extrapolables a la población o paciente al que se administre⁸.

A nivel poblacional, para conocer el balance beneficio/riesgo hay que preguntarse si existen barreras organizativas o institucionales que impidan utilizar los recursos empleados en los ensayos clínicos que, en muchos casos, especialmente en técnicas diagnósticas o especialistas, no están disponibles. En el caso de antineoplásicos también es necesario conocer las resistencias locales.

Tabla 2. Ejemplo en la interpretación del mejor resultado posible

Supongamos un tratamiento de quimioterapia para fases avanzadas y administrado en pacientes con alta resistencia a otros tratamientos. Los datos de los que disponemos son:

- Respuesta global=15%
- Mediana de supervivencia= 3 meses
- Rango de mediana de supervivencia= (1-30+)

Una primera valoración podría ser que el medicamento aumenta la supervivencia en tres meses, pero esto no nos aproxima al verdadero valor del medicamento. El rango de la mediana de supervivencia parece indicar que hay un porcentaje de pacientes en los que el beneficio puede ser muy importante (rango superior igual a 30 meses). Esto es coherente con el bajo porcentaje de respuesta, de manera que parece que hay pacientes que se pueden beneficiar y, aunque son pocos, el beneficio es importante.

A nivel individual, será necesario, además de lo anterior, tener en cuenta:

- Características fisiopatológicas o clínicas que puedan modificar el beneficio atribuido a la intervención en la investigación (reducción del riesgo relativo).

- Riesgo absoluto de un acontecimiento adverso si no realizamos la intervención. Los pacientes de mayor riesgo base experimentarán, generalmente, mayores niveles de reducción del riesgo absoluto o impacto debido al tratamiento.

- Comorbilidad o contraindicación que pueda reducir el beneficio de una intervención. Una reducción del riesgo de muerte, debido a una enfermedad a la que se dirige la intervención, puede no reducir el riesgo total de muerte debido a otros riesgos.

- Problemas sociales o culturales que puedan afectar a la aplicación del tratamiento o su aceptabilidad

VALORACIÓN DEL BENEFICIO/RIESGO

Las mayores dificultades en la valoración de la relación beneficio/riesgo derivan de la definición de lo que es clínicamente relevante:

¿Cómo se valora una intervención terapéutica de la que sólo se conocen las consecuencias que producen en una variable intermedia?

En la evaluación técnica, se debe decidir si el grado de incertidumbre que produce una variable intermedia es de tal magnitud que se considere una terapia experimental. Si éste fuera el caso, no hay lugar a ninguna valoración del beneficio/riesgo porque no se conoce.

Tampoco es necesaria ninguna valoración si existe una alternativa que ha demostrado beneficio en una variable final. El grado de incertidumbre de una variable intermedia relegaría la valoración del riesgo/beneficio a pacientes que no se puedan beneficiar de terapias más validadas (principio de beneficencia) o para

los cuales la terapia más validada no presenta una relación beneficio/riesgo favorable.

Por lo tanto, sólo es necesario valorar la relación beneficio/riesgo de terapias de las que sólo se conocen los resultados en variables intermedias cuando no existe una alternativa de tratamiento. En este caso, para cumplir el principio de equidad si el medicamento está aprobado, se le debe ofertar al paciente.

Hay que tener en cuenta que cada paciente desea involucrarse en las decisiones terapéuticas en diferente medida. Algunos pueden desear tomar la decisión una vez conocidos los beneficios y los riesgos. En este caso, el clínico se convierte en un transmisor de información. Otros pueden desear disponer de toda la información pero delegar la decisión al clínico o simplemente colaborar. Finalmente, algunos pueden no desear información y solicitar que el clínico decida la mejor opción terapéutica.

Con independencia de que sea el paciente, el clínico o ambos los que valoren la relación beneficio/riesgo, se debe indagar sobre los valores del paciente para decidir a partir de éstos.

¿Todas las consecuencias que produce una intervención terapéutica en una variable final son clínicamente relevantes?

Depende de la magnitud del efecto. ¿Es relevante aumentar la supervivencia un año?, ¿y un mes? ¿y una semana? ¿y un día? La respuesta será diferente para cada paciente. Es importante no confundir la interpretación de no relevancia clínica con el racionamiento por coste. Para ello, puede ser interesante preguntarse si se llegaría a la misma conclusión de no relevancia si el medicamento fuera gratis.

Para la valoración, habrá que tener en cuenta los riesgos, cuantificados en la evaluación técnica.

A nivel individual, la decisión dependerá de los valores del paciente. Éste puede decidir asumir el riesgo de cualquier

efecto adverso si tiene posibilidad de aumentar la supervivencia, pero puede preferir una supervivencia menor por el riesgo de efectos adversos incapacitantes. En todo caso, se debe intentar no crear falsas expectativas.

A nivel poblacional, la decisión es más compleja puesto que deberían considerarse los valores de la población afectada. Para ello, sería interesante:

–Incorporar evaluaciones de calidad de vida en los ensayos clínicos.

–Realizar guías de práctica clínica en las enfermedades más prevalentes, que incluyan una representación de pacientes afectados.

¿Es un beneficio clínicamente relevante una terapia más cómoda?

Supongamos una terapia con una posología más cómoda para un tratamiento crónico. Las preguntas que hay que responder son: ¿Está demostrado que la mejora del cumplimiento mejora el resultado del tratamiento? ¿Está demostrado que esta nueva posología mejora el cumplimiento? Si no se puede responder afirmativamente a estas preguntas se puede hablar de comodidad, no de beneficio clínico.

Supongamos un modo de administración más cómodo, ¿es inequívoca la comodidad o es una suposición? Por ejemplo: ¿La administración de una inyección intramuscular a la semana se prefiere siempre a la administración subcutánea cada dos días? ¿Las reacciones a la administración son las mismas? Probablemente, sin un estudio de calidad de vida que lo demuestre, no sólo no se puede hablar de beneficio clínico, sino que se desconoce *a priori* la preferencia del paciente.

La valoración de la relación beneficio/riesgo se realiza:

–*A nivel poblacional.* La realizan las autoridades sanitarias cuando registran la indicación de un medicamento o cuando limitan su utilización o retiran algún producto por falta de seguridad.

–*A nivel individual.* La realizan el clínico y el paciente según los valores de éste.

La función de las comisiones clínicas queda limitada a la evaluación técnica del riesgo/beneficio.

En la práctica, sin embargo, esta limitación de competencias no es tan clara. Hasta el momento, no se ha mencionado el criterio de coste, pero en una sociedad donde los recursos son limitados y en la que existe gran preocupación por el aumento del gasto sanitario, es difícil desprenderse del valor monetario al realizar una evaluación del riesgo/beneficio por parte de las comisiones clínicas o al evaluar la relación beneficio/riesgo a nivel individual por parte de un clínico. Denegar terapias con mejor balance beneficio/riesgo por considerarlas demasiado caras es racionar. Cuando el racionamiento lo realizan las autoridades sanitarias, afecta por igual a toda la población asegurada y, por tanto, puede considerarse ético. Cuando lo realizan las comisiones clínicas, afecta por igual a la población dependiente del área sanitaria correspondiente, pero puede haber discriminaciones respecto a otras áreas sanitarias. Cuando el racionamiento lo realiza un clínico con un paciente concreto, la violación del principio de equidad es todavía mayor. Además, en este caso, al contrario de lo que ocurre si el racionamiento lo realiza una comisión clínica, generalmente no se basa en un proceso reflexivo, la valoración la realiza un solo individuo y produce una discriminación negativa.

Existe una gran controversia sobre la ética del racionamiento por parte del clínico⁹⁻¹¹. Los argumentos en contra son la injusticia que se produce respecto a otros pacientes, la imposibilidad del clínico de asignar los recursos ahorrados a otras prioridades sanitarias y la sensación de que racionalizando y eliminando los puntos de ineficiencia del sistema no sería necesario racionar. Los argumentos a favor parten de la base de que el ra-

cionamiento se lleva realizando durante mucho tiempo, de una forma inconsciente, por parte de los clínicos con decisiones respecto a derivar pacientes a una UCI, realizar pruebas diagnósticas complementarias, dar altas en función de las camas disponibles o, simplemente, dedicando más o menos tiempo a un paciente. Además, el racionamiento a nivel individual es una forma más flexible de racionar, el paciente deja de ser un número y hay lugar para la excepción. Aunque la racionalidad debe preceder al racionamiento, probablemente es imposible llegar al máximo grado de racionalidad y, aunque se consiguiera, no está claro que esto llegara a evitar la necesidad de racionar. Así, se podrá ahorrar al denegar terapias no indicadas y practicadas, pero en parte será compensado cuando la racionalidad suponga administrar terapias infrautilizadas¹². Por último, desde un punto de vista utilitarista, la realidad es que los hospitales tienen un presupuesto. La desviación del gasto en terapias seguramente conlleve a que las gerencias no gasten en otro tipo de necesidades del hospital que pueden beneficiar a muchos más pacientes. Por ejemplo, si el gasto de medicamentos aumenta en un 20%, posiblemente se decida posponer la compra de otro tipo de materiales a pesar de que se reconozca la necesidad de nuevos aparatos (bombas de administración, respiradores, monitores de UCI, etc.). En todo caso, existe consenso en que es indispensable que el clínico reconozca cuando está racionando para que las decisiones sean conscientes.

El racionamiento por parte de las comisiones clínicas probablemente es más ético que el racionamiento por parte del clínico. Tiene el valor de contar con la opinión de un grupo y no de un individuo. Además, tiene más base legal para hacerlo que el clínico. La Ley del Medicamento (artículo 84.4) establece que las administraciones sanitarias, con el asesoramiento de la Comisión Nacional para el Uso Racional del Medicamento,

adoptarán las medidas necesarias para que en las estructuras de atención primaria y especializada se lleve a cabo la selección y valoración científica de los medicamentos y de su empleo a través de Comisiones de Farmacia y Terapéutica o cualquier otro medio equivalente. Finalmente, las comisiones tienen un papel asesor de los órganos de dirección del hospital y las direcciones son políticas. Si el ciudadano no está satisfecho con la gestión sanitaria tiene la posibilidad de votar en contra. Esto lleva implícito que las decisiones de racionamiento las decida la dirección del hospital con las recomendaciones de las comisiones.

CONCLUSIONES

La valoración del beneficio/riesgo es un proceso complejo que requiere una evaluación rigurosa de los beneficios y los riesgos. Para realizar recomendaciones poblacionales hay que tener en cuenta la población afectada. Es imprescindible desprenderse de toda consideración económica a la hora de valorar el beneficio/riesgo, sólo así es posible reconocer cuando se está racionando si finalmente se decide denegar una terapia con una relación beneficio/riesgo favorable. Cuando el racionamiento lo realiza la Administración es éticamente aceptable. Si lo realiza el clínico, bien en el ámbito de las comisiones clínicas o como responsable del cuidado del paciente, es controvertido y en todo caso debería ser autorizado por la dirección del centro.

Bibliografía

1. Mc Alister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides of the medical literature. XX Integrating research evidence with the care of the individual patient. JAMA 2000; 283: 2.829-2.836.
2. De Abajo F. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (ed.): Farmacoepidemiología. Valladolid. Universidad de Valladolid 1993; 83-105.

3. Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1.878-1.886.
4. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations. *N Engl J Med* 2000; 342: 1.907-1.909.
5. Eddy DM. Investigational treatments. How strict should we be?. *JAMA* 1997; 278: 179-185.
6. Guyatt GH, Sackett D, Cook D. User's Guide to the Medical Literature: How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 1994; 271: 59-63.
7. Requena Caturla T, Santolaya Perrín R. Evidencia científica en farmacoterapia. Aplicaciones y limitaciones. *Medicine* 1999; 134: 6.347-6.353.
8. Sheldon TA, Guyatt GH, Haines A. When to act on the evidence. *BMJ* 1998; 317: 139-142.
9. Ubel PA, Goold S. Recognizing bedside rationing: clear cases and tough calls. *Ann Intern Med* 1997; 126: 74-80.
10. Eddy DM. Applying cost-effectiveness analysis. The inside story. *JAMA* 1992; 268: 2.575-2.582.
11. Eddy DM. Cost-effectiveness analysis. Will it be accepted? *JAMA* 1992; 268: 132-136.
12. Eddy DM. Health System reform. Will controlling costs require rationing services? *JAMA* 1994; 272: 324-328.

PROBLEMAS ÉTICOS EN EL SOPORTE NUTRICIONAL

Julia Álvarez y Teresa Requena

La asistencia sanitaria se ha visto envuelta en el progreso tecnológico. Con mejores medios hemos aprendido a prevenir, diagnosticar y tratar mejor, con el objetivo prioritario de sanar y optimizar la calidad de vida de nuestros congéneres. Pero, no en pocas ocasiones, la práctica clínica diaria resulta agresiva para los individuos desde el punto de vista físico o moral y plantea conflictos que es necesario controlar, valorando el grado de incertidumbre sobre su indicación, las preferencias del paciente, de su familia o ambos, y además la necesidad

de que la toma de decisiones tenga en consideración los argumentos de los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente.

Las técnicas de soporte nutricional no son ajenas a esta perspectiva. Aunque la aguja hipodérmica para la administración de líquidos fuera desarrollada por Pravez en 1851 (hipodermoclisis) y unos años después Murphy diseñara el tubo rectal para la administración de líquidos y electrolitos en enema continuo (proctoclisis), no fue hasta el periodo comprendido entre los años 1945-1960 cuando se perfeccionaron las agujas, catéteres, técnicas de inyección, etc. En los años setenta, el desarrollo de la técnica que establece la inserción percutánea de un catéter hasta la vena subclavia permitió generalizar la planificación del suministro de grandes cantidades de líquidos y nutrientes, lo que constituía la administración de una nutrición parenteral completa o lo que hoy entendemos conceptualmente como nutrición parenteral total (NPT). Por último, los últimos años de la década de los ochenta y los noventa han sido decisivos por la eclosión de instrumentos (sondas, equipos de gastrostomías, aparatos de perfusión, etc.) y nuevas fórmulas, para la implementación de la indicación y manejo de la nutrición enteral.

En definitiva, el progreso en la investigación tecnológica, farmacológica y clínica de los últimos 25 años ha permitido desarrollar los protocolos de nutrición enteral y parenteral que manejamos en la actualidad.

Nadie duda de que estamos ante un importante avance tecnológico y clínico, pero su uso da lugar a circunstancias que plantean problemas éticos.

No es infrecuente que en la asistencia diaria se planteen cuestiones con difícil respuesta, como: ¿Estas medidas forman parte fundamental, por tanto obligatoria, del tratamiento de pacientes terminales o en estado vegetativo permanente? ¿Puede un enfermo dene-

gar este cuidado o tratamiento como parte de su soporte vital? ¿Son necesarios los tratamientos nutricionales cuando clínicamente suponen un «tratamiento fútil» es decir completamente ineficaz? Éstas y otras cuestiones constituyen problemas morales que requieren análisis minuciosos para la toma de una decisión adecuada en cada caso concreto.

¿Qué tipo de pacientes son los protagonistas de situaciones que plantean problemas éticos en relación con el soporte nutricional y la hidratación (SN y la H)?

Aunque es cierto que en nuestra actividad asistencial se plantean estos interrogantes, no es menos cierto que su planteamiento suele quedar reducido a situaciones reproducidas en grupos de pacientes bien delimitados. Por ello, nos parece fundamental definir las poblaciones de pacientes que pueden originar problemas éticos ante la omisión en la indicación o retirada del SN o la H.

Así, podríamos clasificar a estos pacientes en:

1- Pacientes capaces de sobrevivir en situaciones de daño neurológico irreversible severo, o con capacidad neurológica muy reducida (pacientes incompetentes):

1 a- Pacientes en estado vegetativo persistente (EVP).

1 b- Pacientes en estado vegetativo permanente (EVPm).

1 c- Pacientes incompetentes en estados no vegetativos.

2- Pacientes terminales o en condiciones relacionadas.

3- Personas en huelga de hambre.

Los pacientes que padecen un daño neurológico severo e irreversible constituyen un grupo de población de pacientes incompetentes, clave en el planteamiento y análisis de los problemas éticos.

La definición de cada caso es fundamental para el establecimiento de decisiones éticas. El término «persistente» define un estado vegetativo mantenido al

cabo de un mes de producirse el daño neurológico severo. Por otro lado, el estado vegetativo «permanente» define una situación clínica secundaria a una lesión aguda traumática en adultos y niños que se mantiene después de 12 meses de la lesión, o tras persistir tres meses después de una lesión aguda no traumática, tanto en adultos como en niños. Por último, hablamos de pacientes incompetentes en estados no vegetativos, en general, cuando nos referimos a individuos con demencia severa (enfermedad de Alzheimer o demencia multifarito).

El segundo grupo de pacientes clasificados incluye individuos generalmente competentes, definidos por la Sociedad Española de Cuidados Paliativos como pacientes terminales por presentar una enfermedad avanzada, progresiva e incurable, sin posibilidades de tratamiento específico, con la presencia de múltiples síntomas y problemas asociados, que condiciona un gran impacto emocional en el propio enfermo, su familia y el equipo terapéutico, y con un pronóstico de vida inferior a tres meses.

Por último, el tercer gran grupo de sujetos serán los individuos en huelga de hambre. Éste es un grupo menos habitual; sin embargo, la toma de decisiones en ellos trasciende a la opinión pública a través de los medios de comunicación audiovisuales y la prensa no científica. Los casos habituales que se comentan tienen más un interés por el protagonismo político del símbolo, como fueron los casos que vivió la sociedad británica hace varios años con la huelga de hambre de miembros del IRA, o la que se vivió en España en los años ochenta con la huelga de hambre de militantes encarcelados del GRAPO (Grupo Antifascista Revolucionario Primero de Octubre)¹.

No debemos olvidar que la mayoría de los conflictos éticos planteados que han llegado a los tribunales de justicia se han desarrollado en el curso clínico de pacientes incompetentes (en estado vegetativo persistente o permanente). Están

incluidos en esta categoría los casos de Clarence Herbert (1983), Mary Hier (1984), Claire Conroy (1985), Paul Brophy (1986), Helen Corbet (1986), Elisabeth Bouvia (1986) y, por último, el caso de Nancy Cruzan que en 1990 llegó hasta el Tribunal Supremo de los Estados Unidos y provocó, en cierta medida, la aprobación por el Senado americano, en noviembre de ese mismo año, de la Patient Self Determination Act^{2,3}.

En realidad, la sucesión de sentencias jurídicas comenzó a aumentar, en la conciencia de la población estadounidense, la necesidad de establecer directivas anticipadas, ya que manifestaban una tendencia por parte de la justicia oficial de que la hidratación y el soporte nutricional sean consideradas como un tratamiento médico opcional más que como un cuidado básico.

¿La nutrición artificial y la hidratación deben ser consideradas como un tratamiento médico?

La comida desempeña un importante papel biológico, social, religioso y simbólico en nuestra sociedad. Desde la imagen de una madre amamantando a su hijo o la abuela en la mesa sirviendo la comida, todos son símbolos de cariño y afecto. Tradicionalmente, se le da un papel trascendente al hecho de comer o no comer en la recuperación de la enfermedad⁴.

El desarrollo tecnológico del cuidado médico ha permitido establecer técnicas de alimentación artificial, indicadas en aquellos pacientes que no puedan comer de forma natural. El uso inadecuado y el posible abuso de estos avances médicos en algunas situaciones (pacientes terminales o en estado vegetativo persistente y permanente) suelen precipitar algunos problemas éticos⁵.

En los años setenta, comenzó a emerger en Estados Unidos una corriente terapéutica, a instancias de una demanda social y motivada por el sentimiento de deshumanización que la medicina estaba sufriendo en los últimos años. Tanta

tecnología olvidaba el acto fundamental médico y enturbiaba la relación médico-enfermo, no escuchando las demandas de éstos. Así surgieron los hospicios como instituciones para el cuidado de pacientes considerados terminales, con el objetivo básico de aliviar el dolor físico y psíquico. Se generó una corriente médica que aprendía rápidamente el manejo de los síntomas de *discomfort* de un paciente terminal y el objetivo fundamental era establecer tratamientos, no para curar lo que la medicina tecnológica y tecnocrática había considerado incurable, sino para hacer desaparecer los síntomas de dolor, náuseas, vómitos, distrés, disnea, etc., en definitiva síntomas de *discomfort* que pueden presentar los pacientes en los últimos días y momentos de su vida. Humanizar el cuidado de los pacientes y sus cuidadores y familiares reconforta a todos al finalizar la vida y establecía los principios de la medicina paliativa^{6,7}.

En ocasiones, el manejo terapéutico de situaciones clínicas concretas de pacientes terminales es evaluado de muy distinta forma desde la visión de la medicina paliativa o de la medicina curativa.

En el análisis de todo problema ético y en el desarrollo de un procedimiento de decisión clínica, es fundamental definir los conceptos y los valores que entran en conflicto.

En primer lugar, resulta muy importante definir si las técnicas de nutrición artificial y la hidratación constituyen *per se* un tratamiento médico o en su defecto forman parte de un cuidado básico ineludible para cualquier individuo enfermo.

Un importante grupo de profesionales sanitarios opinan que la alimentación e hidratación de los pacientes forma parte del tratamiento médico, no necesariamente obligatorio, sino más bien opcional y, por tanto, propuesto por el clínico y aceptado o refutado por el paciente en uso de su principio de autonomía, siempre después de una adecuada información y comprensión del problema.

No debemos olvidar que los procedimientos de SN y H pueden resultar dolorosos e indignos, y la muerte por deshidratación puede ser más confortable, así el paciente bien informado podría rechazar o elegir el SN y la H^{8,9}.

En ocasiones, existe un especial empeño en defender la indicación y no retirada de la hidratación y la nutrición artificial en algunos pacientes, alegando ventajas en relación con su confort, el menor riesgo de broncoaspiración, etc. Sin embargo, algunos estudios que se han detenido a analizar estas cuestiones, en pacientes con estados vegetativos persistentes y permanentes, reconocen que no se demuestran dichas ventajas^{10,11}.

Sin embargo, no es menos cierto que existe otro grupo de profesionales sanitarios, al igual que la opinión más generalizada en la población no sanitaria, que piensan que la H y la nutrición artificial (NA) no son más que la sofisticación del concepto de agua y comida. Por tanto, estas medidas constituirían un cuidado básico para los pacientes, no sometido a discusión, ya que su omisión en la administración se interpreta, simbólicamente, como el abandono del cuidado más básico y fundamental de un individuo.

El SN y la H tienen un valor simbólico y constituyen la esencia del cuidado y de la compasión, y son requeridos para el bienestar y la dignidad del paciente. Sin embargo, la adecuada ingesta de líquidos, en personas en huelga de hambre, produce gran sufrimiento por la prolongación en el tiempo de su muerte, como se pudo comprobar durante la huelga de hambre de miembros del IRA en 1981.

Si el soporte nutricional o la hidratación se considera un tratamiento, ¿éste es obligatorio-ordinario u opcional-extraordinario?

Éste es un concepto clave a la hora dirimir un problema ético relacionado con el tema que nos ocupa. Estas dos posicio-

nes modifican radicalmente el enfoque del tratamiento de un paciente.

El término ordinario se utiliza como sinónimo de habitual o común, y el adjetivo extraordinario, como no habitual o no común. En la práctica médica, el término ordinario es sinónimo de habitual y el tratamiento extraordinario, por el contrario, hace referencia a aquellos tratamientos poco comunes o habituales con un contexto relevante, que han sido tradicionalmente relacionados con determinadas técnicas.

Se han propuesto otros criterios para establecer qué procedimientos pueden considerarse extraordinarios. Entre ellos se encuentra el que el tratamiento sea simple o complejo, natural o artificial, no invasivo o altamente invasivo, económico o caro, habitual o excepcional. Estas alternativas no han sido estudiadas con detenimiento y no suponen un avance frente a los términos habitual o no habitual.

Si un tratamiento es simple, natural, no invasivo, económico y habitual tiene muchas posibilidades de ser considerado ordinario, por tanto obligatorio, y si es complejo, artificial, invasivo, caro o excepcional, puede ser considerado optativo. Estos criterios no son relevantes, ni existe ninguna consideración moral que los convierta en relevantes.

Para algunos autores es más relevante considerar los beneficios y las cargas que proporcionan cualquiera de los dos tipos de tratamientos (ordinarios y extraordinarios). Así, opinan que son métodos ordinarios todos aquellos que ofrecen una expectativa razonable de beneficios y que pueden ser obtenidos y utilizados sin causar excesivas cargas. Son métodos extraordinarios todos aquellos que no pueden ser obtenidos ni utilizados sin originar excesivas cargas o que en caso de utilizarse no ofrecen las expectativas razonables de obtención de beneficios. De esta forma, la distinción entre ordinarios y extraordinarios queda reducida a la evaluación de beneficios y perjuicios

donde se incluyen los daños inmediatos, el riesgo de lesión y otra serie de perjuicios¹².

El concepto de obligatoriedad en medicina, en general, está siempre relacionado con «la emergencia vital», y está extendido en la cultura hipocrática y paternalista médica, donde lo que indica el médico es obligatorio porque siempre es bueno para el paciente. Sin embargo, el mero hecho de entender un tratamiento como opcional conlleva implícito una mayor participación del paciente o de sus representantes en su tratamiento, asumiendo de forma compartida la responsabilidad de la elección realizada.

La interpretación como opcional del tratamiento nutricional lleva implícito un esfuerzo por explicar e informar al paciente o sus familiares y representantes de todo lo relacionado con el mismo, e implica el respeto a la elección del paciente sin presiones. No es infrecuente considerar que, tras la libre elección de tratamiento por un paciente, los clínicos, en desacuerdo con dicha elección, intenten convencer al paciente y en ocasiones fuercen el cambio de elección¹³.

El principio de autonomía del paciente debe ser ejercido y respetado por todos los individuos, profesionales sanitarios y familiares, implicados en el ejercicio activo del cuidado y el confort de los pacientes.

Los últimos cambios socioculturales, junto con las sentencias judiciales, han establecido una conciencia participativa y se ha creado una tendencia que progresa satisfactoriamente entre la población estadounidense, con el dictado de «directivas anticipadas» o «directivas previas». Se trata de un procedimiento que está adquiriendo lentamente en España mayor importancia. Las directivas anticipadas documentan por escrito, y dentro de la legalidad vigente, los deseos expresados por el paciente cuando en plena consciencia valora su comportamiento ante una situación hipotética crítica (por ejemplo, soporte vital sí o no si

llegase a encontrarse en estado vegetativo permanente), permitiendo establecer soluciones antes de que ésta constituya un problema ético.

En España, la primera Comunidad Autónoma que ha regulado las «voluntades anticipadas» ha sido Cataluña, en la Ley 21/2000, sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica, que entró en vigor el 12 de enero de 2001. Aunque aún falta el reglamento que la desarrolle, define las «voluntades anticipadas» como el documento, «dirigido al médico responsable, en el que una persona mayor de edad, con capacidad suficiente y de manera libre, expresa las instrucciones a tener en cuenta cuando se encuentre en una situación en que las circunstancias concurrentes no le permitan expresar personalmente su voluntad. En este documento, la persona puede también designar un representante, que será el interlocutor válido y necesario para el médico o el equipo sanitario, para que le sustituya en el caso de que no pueda expresar su voluntad por sí misma»¹⁴. Pone las condiciones para formalizar el documento, y las enmarca dentro de la legalidad vigente y de la buena práctica clínica.

Un equipo evaluó la correcta intervención paliativa en pacientes con demencia avanzada o terminales por cáncer metastático (pacientes incurables al final de su vida), institucionalizados en hospitales universitarios. Éste demostró que se realizan test diagnósticos innecesarios, se administra alimentación enteral y, en ocasiones, resucitación cardiopulmonar de forma indiscriminada sin considerar las expectativas de vida, ni la existencia o no de directivas anticipadas en contra de ello¹⁵.

¿Existen diferencias entre la nutrición artificial y la hidratación y otras técnicas de soporte vital?

Los médicos tienden a considerar que los respiradores, los aparatos de diálisis y la

reanimación son técnicas artificiales. En lo que respecta a la NA las opiniones están divididas equitativamente, y dos tercios consideran que la insulina, los antibióticos y la quimioterapia son tratamientos naturales. Por lo general, los médicos tienden a considerar más artificiales los sistemas mecánicos que los fármacos y otros tipos de tratamiento¹⁶.

Una de las posiciones más implantada en la actualidad es que no hay una diferencia moral entre diferentes técnicas de mantenimiento vital (ventilación mecánica, diálisis, nutrición e hidratación). El derecho a rechazar un tratamiento no depende del tipo de tratamiento. La NA y la H no son siempre una parte esencial de los cuidados paliativos y no constituyen necesariamente un tratamiento médico beneficioso.

Otras posiciones defienden que rechazar los tratamientos ordinarios se considera un suicidio, mientras que rechazar uno extraordinario, no. De la misma manera, ni las familias, ni los médicos podrían ser acusados de homicidio si no iniciasen o retirasen tratamientos extraordinarios.

Algunas de las decisiones legales de los últimos años ya comentadas establecen que la NA y la H deben considerarse como parte del soporte vital y, por tanto, de un tratamiento médico.

Quando se retira la nutrición e hidratación puede producirse la muerte natural por deshidratación, asociada a cambios hidroelectrolíticos y elevación de endorfinas, que permiten mantener una sensación de confort del paciente en estadio terminal, siendo ésta una muerte tranquila sin sensación de sed o de hambre¹⁷⁻¹⁹. Los pacientes en estado vegetativo permanente, en los que se ha retirado la nutrición e hidratación, han muerto en un plazo de 8 a 15 días.

¿El soporte nutricional o la hidratación pueden resultar tratamientos «fútiles»?

El término *fútil* es utilizado en la cultura anglosajona. En su traducción adaptada

en el tema que nos ocupa es sinónimo de «inútil». Un tratamiento no es obligatorio, es inútil o carece de sentido cuando no supone ningún beneficio para el paciente²⁰.

Autores como TL. Beauchamp y JF. Childress consideran que el término *inútil* implica una situación en la que el paciente se está muriendo irreversiblemente, y se ha llegado a un punto en que continuar con el tratamiento no le proporcionaría beneficios psicológicos o carecería de sentido, de manera que el tratamiento se vuelve optativo, aunque sí puede ser necesario continuar con las medidas paliativas (aquellas que no pretenden curar, sino aliviar el malestar, el dolor y el sufrimiento).

En determinadas situaciones, tanto el SN como la H bien podrían ser considerados tratamientos «fútiles», ya que este término se utiliza para expresar terapéuticas que no son útiles para su propósito, es decir, son completamente ineficaces.

El término *fútil* siempre lleva implícito el no cumplimiento de un objetivo terapéutico. Sin embargo en el momento actual, en el que en ocasiones el control financiero nos resulta tan abrumador, no debemos dejarnos engañar y malinterpretar el concepto *fútil* para justificar la contención del gasto en el cuidado de los pacientes. Las políticas de no provisión o retirada de nutrición e hidratación son peligrosas en tanto que reducen costes. Según una buena parte de la sociedad, la nutrición y la hidratación son necesarias para el bienestar y la dignidad del paciente.

El término *fútil* define un juicio clínico, basado en experiencias empíricas, que hace referencia a la falta de resultados concretos, en un paciente concreto, cuando se han fijado unos objetivos concretos²¹.

¿Existen posiciones oficiales o institucionales ante estos problemas?

Siendo estos temas de gran interés en la comunidad científica norteamericana,

en 1983 la President's Commission for the study of Ethical Problems and Behavioral Research se significó a favor de la nutrición artificial e hidratación en pacientes competentes, reconociendo la autonomía del paciente y su derecho a la información y al rechazo de todos los tratamientos, incluidos los de mantenimiento vital. Determinó que las decisiones de retirada de SN o H deben ser decisiones compartidas, en las que el médico, con la información del equipo nutricional, explicará al paciente y a su familia las opciones terapéuticas, las probabilidades de éxito, cuál sería la recomendación médica y les ofrecerá una segunda opinión. Por último, si el médico no aceptase la decisión del paciente, debe transferirlo a otro médico que la acepte. De igual forma ocurriría con la institución²².

Tres años más tarde, la American Medical Association (AMA): Council on Ethical and Judicial Affairs afirmaba que, en lo relativo a la instauración o retirada de SN y H en los pacientes terminales competentes e incompetentes (en estado vegetativo permanente), en ausencia de elección del paciente o de un sustituto autorizado por el mismo, el médico debe actuar en el mejor interés del paciente. Además, con consentimiento informado y por razones humanitarias, un médico puede hacer lo que es médicamente necesario para aliviar el dolor grave, o cesar, u omitir los tratamientos, para permitir la muerte a un paciente terminal cuando ésta es inminente. Incluso si la muerte no es inminente, pero un paciente está en coma irreversible y el diagnóstico ha sido confirmado, con la concurrencia de los responsables del cuidado del paciente, no atenta contra la ética retirar todos los tipos de tratamientos de mantenimiento vital y entre ellos se incluyen la medicación, el soporte ventilatorio, la nutrición artificial y la hidratación.

Sin embargo, para los casos de pacientes incompetentes que no están en

estado vegetativo el American College of Physicians y la AMA establecen que «existen diferencias considerables entre los pacientes en estados vegetativos permanentes y otros estados conscientes, pero con daño mental grave e irreversible y en proceso de deterioro, si bien esta situación establece una importante dificultad para el diagnóstico de los distintos estadios de demencia y, por ende, para el establecimiento de guías de actuación».

La American Dietetic Association, en 1995, publicó un documento relacionado con su posición ante la utilización del SN y la H en los pacientes inconscientes en estado vegetativo permanente, en el que expresaban que el concepto nutricional de *when is doubt, feed* es esencial para la atención de los pacientes en estado vegetativo permanente. Cuando el paciente sufre el deterioro neurológico, la alimentación artificial debe ser administrada. Durante este tiempo, es fundamental aprovisionar al paciente de forma que se le asegure la cobertura de los requerimientos diarios de energía, macro y micronutrientes. La alimentación artificial sólo se suspenderá cuando el paciente sea diagnosticado de estado vegetativo permanente y el equipo de cuidado del mismo tenga evidencia de que el paciente desea interrumpir la nutrición y la hidratación. En este mismo artículo se expresaba el interés de grupos de expertos de esta asociación en participar en el asesoramiento en las tareas legislativas de su comunidad para promover el uso de las directivas anticipadas²³.

En 1996, y bajo los auspicios de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos, un comité de expertos desarrolló unas directrices de ayuda para el manejo de la nutrición artificial frente a hidratación en pacientes con cáncer terminal. Este grupo de clínicos sugería que el proceso de decisión de uno u otro tratamiento debe desarrollarse siguiendo tres pasos.

En el primero, se debe evaluar la situación clínica del paciente considerando: la situación clínica y oncológica; los síntomas; las expectativas de vida; el estado de hidratación y nutrición; la voluntad para la alimentación oral natural; la actitud psicológica; la función intestinal y la necesidad de establecer un servicio especial de apoyo para el soporte nutricional en caso de ser prescrito. En un segundo paso, con los datos recogidos en la observación de los ocho puntos anteriores, se procedería a la toma de la decisión. Por último, como tercer paso, debería existir un compromiso por el equipo terapéutico de revisión y reevaluación de la situación, en un periodo de tiempo establecido y determinado *a priori*.

Este documento termina expresando la necesidad de que futuras investigaciones pudieran esclarecer la definición de los puntos finales que faciliten el proceso de decisión²⁴.

Por último, autores como Beauchamp y Childress²⁵, eticistas de reconocido prestigio, consideran que no existen diferencias entre el SN y otras técnicas de soporte vital, y que todo paciente tiene derecho a rechazar el tratamiento que no siempre debe formar parte de los cuidados paliativos. Siempre que se establezca un modelo de omisión o retirada de SN, debe existir la opción de dar alimentos y bebidas por la boca.

Estos autores establecen que debe existir siempre una presunción a favor del SN y la H, a excepción de tres situaciones especiales:

1- Cuando del uso de los procedimientos de NA y H resulta ser altamente improbable que mejore el estado nutricional o los niveles de fluidos del paciente.

2- Cuando el SN y la H mejorará el estado nutricional del paciente pero su enfermedad base no se beneficiará, como en el caso de los pacientes en estado vegetativo permanente.

3- Cuando las cargas derivadas del uso del SN y la H superan a los beneficios, por ejemplo, en pacientes con de-

mencia severa que, con el objetivo de mejorar su estado y calidad de vida, se indica el uso de nutrición enteral mediante sonda nasogástrica o gastrostomía y después hay que atarles para que no se arranquen las sondas, lo que claramente deteriora su calidad de vida.

El establecimiento de unas directrices para solucionar estos problemas éticos parece un proceso muy complejo. Existe el temor de que la tolerancia de ciertas prácticas dudosas pueda conducir hacia la realización de otras que son claramente inaceptables. Es muy complicado pensar que podría legislarse de forma que se protegiesen las situaciones más aceptadas por todos en general, pero al mismo tiempo proteger la posibilidad de abuso o uso indebido de la misma decisión en otra circunstancia distinta.

Hasta ahora no se ha podido establecer un consenso médico, una clara normativa legal o al menos unas directrices éticas universalmente aceptadas. Se necesitan instrumentos útiles para poder realizar valoraciones objetivas de las situaciones, especialmente en el grupo de pacientes terminales²⁶.

Como resumen, podríamos decir que parece preferible considerar el SN y la H como tratamientos médicos opcionales. Existen situaciones en la clínica en que puede considerarse la omisión o retirada de un tratamiento. Ante estas situaciones, consideraremos el valor simbólico y humanitario que estas prácticas tienen como prueba de cuidado, atención y respeto al enfermo, ya que con independencia de su valor terapéutico pueden tener una repercusión positiva sobre el paciente, estimulando una sensación de bienestar. Y no podemos olvidar que la retirada puede dejar, en quien toma esta decisión, la impresión de haber producido directamente la muerte del paciente. Por todo esto, parece recomendable mantener una presunción inicial a favor de su aplicación, de manera que la carga de la prueba resida entre quienes propugnan la omisión o retirada.

Bibliografía

- Atienza M. Dossier: huelga de hambre de los GRAPO, derecho y ética. La argumentación jurídica en un caso difícil: la huelga de hambre de los presos del GRAPO.
- Lo B, Steinbrook R. Beyond the Cruzan Case: The U.S. Supreme Court and Medical Practice. *Ann Intern Med* 1991; 114: 895-901.
- Watts D, Cassel CK. Extraordinary Nutritional Support: A case study and ethical analysis. *J Am Geriatric Society* 1984; 32: 211-237.
- McCann R. Lack of evidence about tube feeding – food for thought. *JAMA* 1999; 282 (14): 1.380-1.381.
- Winker MA, Flanagan A. Caring for patients at the end of life. *JAMA* 1999; 282 (20): 1965.
- Rosner F. Why nutrition and hydration should not be withheld from patients. *Chest* 1993; 104: 1.892-1.896.
- Brody H, Campell ML, Faber-Langendoen K. Withdrawing intensive life-sustaining treatment-recommendations for compassionate clinical management. *N Engl J Med* 1997; 336(9): 652-657.
- Burck R. Feeding, withdrawing, and withholding: ethical perspectives. *Nutr Clin Prac* 1996; 11: 243-253.
- Franklin C. Decisions about life support: being responsible and responsive. *Crit Care Med* 1998; 26: 8-9.
- Finucane TE, Christmas C, Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia. *JAMA* 1999; 282: 1.365-1.370.
- Muriel G. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 206-210.
- Gerald K SJ. The Duty to preserve life. *Theological studies* 12 (diciembre 1951: 550).
- Morrison RS, Meier DE, Cassel CK. When too much is too little. *N Engl J Med* 1996; 335 (23):1.755-1.759.
- Traducción al castellano de *Diario Médico* de la Ley 21/2000, de Cataluña, sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica. www.diariomedico.com
- Ahronheim JC, Morrison S, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital. Advanced dementia and metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2.094-2.100.
- Redleal DL, Schmitt SB, Thompson WC. The California Natural Death Act: An empirical study of Physicians's Practices. *Stanford Law Review* 31 (mayo 1979): 913-947.
- Printz LA. Terminal dehydration, a compassionate treatment. *Arch Intern Med* 1992; 152: 697-700.
- McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker. Comfort Care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994; 272: 1.263-1.266.
- Andrews M, Bell ER, Smith SA, Tischler JF, Veglia JM. Dehydration in terminally ill patients. Is it appropriate palliative care? *Post Grad Med* 1993; 93 (1).
- Council on Ethical and Judicial Affairs Americans Medical Association. Medical futility in end-of-life care. *JAMA* 1999; 281: 937-941.
- Youngner SJ. Who defines futility?. *JAMA* 1988; 260: 2.094-2.095.
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Deciding to forego life-sustaining treatment. Washington. DC: U.S. Government Printing Office 1983.
- Position of the American Dietetic Association: Legal and Ethical issues in feeding permanently unconscious patients. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 231-235.
- Bozzetti F coordinator committee. Guidelines on Artificial Nutrition versus hydration in terminal cancer patients. *Nutrition* 1996; 12(3): 163-167.
- Beauchamp TL y Childress JF. Normaleficence. En: *Principles of Biomedical Ethics*. 4.ª ed. Beauchamp and Childress eds. Oxford University Press 1994: 189-258.
- Pirovano M, Maltoni M, Nanni O y cols. A new palliative prognostic score: a first step for staging of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 231-239.

ÉTICA Y PLACEBO EN LA ASISTENCIA CLÍNICA

Olga Tornero Torres

Etimológicamente, placebo viene del latín *placere* (complacer). Se ha definido placebo como sustancia que no posee efecto farmacológico, pero que puede ejercer un efecto psicológico o psico-

fisiológico debido a las expectativas de tratamiento activo por parte del sujeto receptor y también como aquel tratamiento usado deliberadamente por su efecto fisiológico no específico o por su efecto psicofisiológico¹. Por otro lado, *efecto placebo* se define como el resultado observado en el paciente que recibe una intervención, la cual se cree que carece de acción específica. En realidad, placebo y efecto placebo son conceptos diferentes puesto que no existe prescripción, aunque no sea de placebo, que no vaya acompañada de un efecto placebo². De hecho, algunos autores han indicado que la mayor parte de los medicamentos en los primeros años del siglo xx eran ineficaces desde el punto de vista farmacológico siendo su efectividad debida al efecto placebo³. Hoy día, cualquier técnica médica puede tenerlo, por ejemplo, fármacos de eficacia dudosa².

De este modo, se diferencian dos tipos de placebos: el **placebo puro** o inerte, sin acción específica fisiológica o farmacológica (p. ej., inyecciones de suero fisiológico); y el **impuro**, que si bien tiene una acción fisiológica o farmacológica, no está indicado en el proceso por falta de eficacia demostrada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados, por ejemplo los definidos como medicamentos de utilidad terapéutica baja (UTB₁). Se trataría de una sustancia utilizada sin actividad específica en el proceso tratado. Esta diferenciación es importante en tanto que, si bien los primeros estarían exentos de riesgo para el paciente, los segundos pueden desarrollar reacciones adversas como medicamentos que son. El tema analizado será el uso de placebo puro o inerte, puesto que los conflictos éticos de la utilización de placebos impuros podrían estudiarse desde la perspectiva de medicamento no científicamente validado (medicina no basada en la evidencia).

El placebo se utiliza en la práctica clínica con la finalidad de tratar a los pacientes sin prescribir sustancias farma-

cológicamente activas. Esto es, se usa como sustancia activa. En este sentido, algunos autores lo han definido como sustancia que se cree con falta de efecto específico frente a una enfermedad pero que es mejor que la no intervención⁴.

El mecanismo de acción por el cual actúa el placebo depende de la relación médico-paciente^{5,6}. Para ciertos autores, el efecto es debido también a las circunstancias en las que se prescribe el placebo: la consulta, el hospital, la tecnología² y, en definitiva, a determinados aspectos psicológicos que inciden en la respuesta a la terapéutica⁷. Que el paciente crea en el poder del tratamiento desempeña un papel esencial².

García Alonso describe tres teorías en relación a los mecanismos por los cuales opera el efecto placebo⁸:

- Modelo opioide, que une el efecto placebo a propiedades analgésicas. Parte de la observación de que las propiedades analgésicas del placebo disminuyen con la administración de naloxona.

- Modelo de condicionamiento, basado en la teoría de que médicos y enfermeras, hospitales, píldoras o inyecciones, pueden condicionarse mediante la asociación de experiencias previas, que en la memoria de estas personas están ligadas a ellos.

- Modelo del significado, que argumenta que el efecto placebo proviene de elementos culturales o simbólicos que rodean al acto terapéutico sin necesidad de que exista una experiencia condicionante.

El análisis del uso de los medicamentos desde la ética debería pretender identificar los requisitos que habría de cumplir el uso de medicamentos para considerarlo correcto y bueno, o para ser más precisos, para considerarlo técnicamente correcto y moralmente bueno. La manera más adecuada de hacerlo es analizando los problemas éticos desde la luz de los cuatro principios éticos, ya definidos en capítulos anteriores: justicia, no maleficencia, autonomía y beneficencia, princi-

prios que no están al mismo nivel⁹. Aplicándolos a los problemas farmacoterapéuticos, podemos decir que los de **no maleficencia** (no debe someterse a un paciente a riesgo salvo que el beneficio potencial supere el riesgo) y **beneficencia** (la práctica profesional sanitaria ha de basarse en la evidencia científica) se encuentran en la base de la contraindicación y de la indicación de tratamiento. El principio de **autonomía** establece el deber de respetar la libertad, dignidad e intimidad de las personas. Según éste, el paciente tiene derecho a elegir entre las distintas opciones terapéuticas, coincida o no su criterio con lo que el sanitario estime pueda ser su mayor bien, y esta información debe tomarse en función de una información completa y adecuada (consentimiento informado). El principio de **justicia** atiende, principalmente, a la distribución equitativa de las prestaciones sanitarias según los recursos del sistema¹⁰. No maleficencia y justicia se encuentran en un nivel superior (ética de mínimos) y beneficencia y autonomía en un nivel inferior (ética de máximos). Una acción sólo es beneficiosa si existe el consentimiento informado del paciente competente.

Aplicando esto a toda decisión farmacoterapéutica habría que considerar tres factores: el grado de validación de la terapia, la indicación de la terapia en el paciente y las preferencias de éste. Dicho de otra manera, hay que considerar: a) la valoración del beneficio/riesgo del tratamiento en el paciente, y b) la incorporación de las preferencias del paciente en las decisiones clínicas¹⁰.

ANÁLISIS DEL CONFLICTO

A la hora de abordar la problemática del uso de placebo en la farmacoterapia desde el punto de vista ético, y siguiendo la metodología de análisis establecidos por Diego Gracia y revisada en capítulo primero de este libro, habría que analizar

cada caso concreto, evaluando primero el nivel de los principios éticos y después las posibles consecuencias derivadas de realizar las acciones.

Principio de no maleficencia

Definido como la obligación de no hacer el mal, de no hacer aquello que está contraindicado o de usar aquellas terapias validadas donde la relación beneficio/riesgo sea favorable. La utilización de placebo respeta dicho principio puesto que su uso conlleva un mínimo riesgo para el paciente y, por tanto, cualquier beneficio mínimo o incluso nulo sería compatible con el no ser maleficente³. También hay que considerar aquí las posibles alternativas terapéuticas con mejor relación beneficio/riesgo, alternativas validadas. De no usarlas, entraríamos en el campo de lo maleficente por omitir un tratamiento potencialmente beneficioso con el cual no hay indeterminación clínica por ser un tratamiento validado.

También sería maleficente el caso en el que el médico utiliza el placebo para eximirse de su responsabilidad o incluso como J. Chalmers describe, puede ser dañino cuando se utiliza en una enfermedad no firmemente diagnosticada (al reforzar la creencia del paciente de padecer dicha enfermedad)¹¹.

Principio de justicia

En principio, no tiene porque verse afectado, e incluso puede ser un beneficio social. Siempre que un malestar pueda ser aliviado con 2 ml de solución salina ¿para qué vamos a inyectar un opiáceo? Las ansiedades y molestias que ceden con cápsulas de almidón ¿precisan la administración de benzodiacepinas?²². A pesar de ello, en determinados casos sí puede suponer un coste añadido (como es el caso de la nutrición parenteral placebo en un paciente terminal)¹⁰.

Principio de autonomía

Es el principio que por antonomasia se enfrenta a la utilización de placebo. El con-

sentimiento informado, evitando el papel paternalista del médico, constituye una verdadera barrera a la hora de utilizar placebo. Son múltiples las declaraciones que hacen referencia al consentimiento informado:

El Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio de Oviedo), firmado en abril de 1997, dedica su Capítulo II al consentimiento. En su artículo 5, establece:

«Una intervención en el ámbito de la Sanidad sólo podrá efectuarse después de que la persona afectada haya dado su libre e inequívoco consentimiento. Dicha persona deberá recibir previamente una información adecuada acerca de la finalidad y naturaleza de la intervención, así como sus riesgos y consecuencias».

El artículo 8 establece que *«cuando debido a una situación de urgencia, no pueda obtenerse el consentimiento adecuado, podrá procederse inmediatamente a cualquier intervención indispensable desde el punto de vista médico a favor de la salud de la persona afectada».*

Además, en el capítulo III, artículo 10.2 (vida privada y derecho a la información) establece que *«toda persona tiene derecho a conocer toda información obtenida respecto a su salud. No obstante, deberá respetarse la voluntad de una persona a no ser informada».* En el artículo 10.3, se establece que de *«modo excepcional, la ley podrá establecer restricciones, en interés del paciente, con respecto al ejercicio de los derechos mencionados en el apartado 2».*

El Convenio establece la soberanía del ser humano sobre el interés estricto de la ciencia y de la sociedad. Somete cualquier actuación sobre la salud de las personas a unas normas bien establecidas.

Además, el artículo 10 de la Ley General de Sanidad de 1986, constituye una Carta de Derechos y Deberes de los Pacientes. Con ella, la teoría del consen-

timiento informado se introduce en la práctica sanitaria española, creándose un espacio nuevo en la relación médico-paciente desde la autonomía de estos últimos. Como excepciones al consentimiento, la ley establece el riesgo para la salud pública, no estar capacitado para tomar decisiones o cuando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento.

La President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research¹² desarrolló una serie de informes, punto de referencia ineludible para abordar un gran número de problemas éticos. Respecto al consentimiento informado, y como *imperativo ético*, establece que *a los pacientes que tengan capacidad para tomar decisiones acerca de su cuidado debe permitírseles hacerlo de forma voluntaria y se les debe proporcionar toda la información relevante acerca de su situación y de los tratamientos alternativos, incluyendo beneficios posibles, riesgos, costes, otras consecuencias previsibles y el grado significativo de incertidumbre que atañe a cualquiera de estas informaciones.* Además, establece que *los fundamentos éticos del consentimiento informado sólo permiten ocultar información a los pacientes cuando éstos así lo piden o cuando es evidente que su revelación iría claramente en detrimento del bienestar del paciente.*

El conflicto ético que *a priori* se plantea cuando se administra un placebo a un paciente es que no existe consentimiento. El problema ético constante en su utilización es el engaño: el médico administra un medicamento que sabe desprovisto de actividad farmacológica (o al menos con alto grado de incertidumbre) pero dice al enfermo, o le hace creer, que el tratamiento posee actividad². El descubrimiento del engaño induce en los pacientes un sentimiento de estafa y conlleva una pérdida de confianza en los médicos y en los medi-

camentos. Puede provocar en este sentido la degradación de la relación médico-paciente. Por ello, la prescripción de placebo debe ser, en principio, no tolerada.

Ahora bien, ¿es el engaño necesario para producir el beneficio esperado por el efecto placebo?

Si bien el placebo es una mentira en términos de medicamento, puede no serlo en términos de relación. Dicho de otro modo, su prescripción se torna moral porque aumenta la comunicación médico-paciente, pero inmoral si la sustituye o disminuye². No informar al paciente por ir claramente en detrimento de su bienestar o buscando su bienestar es el privilegio terapéutico. El médico actúa sustituyendo la moral autónoma del paciente y lo justifica con un mejor conocimiento de sus intereses y porque la autonomía del paciente puede estar disminuida. Esta teoría, que es la base del paternalismo, hoy día constituye una excepción a la norma y sólo es justificable cuando estamos ante un paciente que se juzga incompetente para tomar esa decisión.

Un contraargumento en la utilización del engaño para mejorar la relación médico-paciente, es que ésta puede ser mejorada incorporando buenas prácticas, clínicas como son ofrecer explicaciones al paciente, apoyo y soporte emocional. En casi todas las ocasiones, se conseguirá el mismo efecto pero sin engaño¹³.

Por otro lado, es evidente que para que el paciente pueda desarrollar su autonomía moral con plenitud, es necesario que conozca la situación a la que se enfrenta para poder tomar decisiones lógicas y conscientes. En la práctica clínica, puede darse el caso en que el paciente desconozca la verdad de un diagnóstico-pronóstico desfavorable que evita saber y el médico se plantea la posibilidad de administrar un placebo, no como sustancia activa, sino con el objeto de lograr el confort psicológico del paciente. Sería el caso de la administra-

ción de una nutrición parenteral placebo a un paciente terminal que la demanda¹⁰. En tal situación, el paciente no está capacitado para tomar decisiones terapéuticas informadas, pero no podríamos hablar de privilegio terapéutico si el médico establece juicios temporales en el mejor interés del paciente, siempre y cuando se realice un seguimiento de éste y conozca sus necesidades de información. Si es verdad, que el curso de acción más ético, en este caso, sería el de ir informando lentamente al paciente de su diagnóstico-pronóstico.

Principio de beneficencia

Algunos autores defienden la efectividad de placebo, siendo candidatos sobre todo los pacientes con determinadas patologías como dolor, desórdenes con factores de control neurohormonal (presión sanguínea u obstrucción bronquial) o autonómico (náuseas, psiconeurosis, fobias o depresión)^{1,4}.

El principio de beneficencia exige al clínico buscar lo mejor para su paciente, basándose en la evidencia científica. Así, en la medida que el placebo no ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados frente a no tratamiento, su utilización viola este principio¹⁴.

¿Cómo validar el uso de placebo?

Entre las dificultades a la hora de validar la terapia con placebo, algunos autores defienden la idea de que funciona significativamente mejor en la práctica clínica que en condiciones experimentales, por lo que no es posible validarlo en un ensayo clínico¹⁴. Los ensayos clínicos aleatorizados de sustancias farmacológicamente activas frente a placebo y frente a no tratamiento serían la manera óptima de demostrar la eficacia de placebo. En un ensayo clínico, como describe De Abajo, no todo el efecto favorable que se observa en el grupo placebo es efecto placebo³. La respuesta de un paciente a toda intervención farma-

cológica es la suma de tres componentes: intervención curativa (administración en este caso de placebo), evolución natural de la enfermedad (regresión a la media) y efecto placebo (efecto inespecífico debido al medicamento y efecto inespecífico debido al acto médico). La comparación del grupo placebo con un grupo de no tratamiento permitiría distinguir el efecto placebo de la regresión a la media⁸.

¿Puede usarse el placebo sin engaño?

Es posible hacerlo en la terapia de pacientes individuales de forma que evita el engaño. Un procedimiento formal para hacer esto es el denominado ensayo N = 1, que es una investigación doble ciego y controlada realizada en un solo sujeto. Generalmente, el objetivo de este tipo de estudio es conocer si en realidad un paciente necesita un tratamiento potencialmente tóxico, que parece estar controlando un síntoma preocupante. Una enfermera o farmacéutico administra placebo o fármaco en días o semanas alternativos, de acuerdo a un código predeterminado, el paciente recoge diariamente sus síntomas. Si la mejoría de los síntomas es igual durante el uso de placebo que durante el uso de la medicación, ambos, paciente y médico, conocerán este hecho una vez abierto el código¹³.

CONCLUSIONES

La utilización de placebo en la práctica clínica constituye un conflicto ético en farmacoterapia, esto es, un *conflicto entre obligaciones morales o normas que puedan condicionar el tratamiento farmacológico óptimo de un paciente*. El placebo es un engaño y, por tanto, afecta a la autonomía del paciente. Sin embargo, su utilidad radica en el efecto placebo que puede producir y en el mantenimiento de la relación médico-paciente. Constituye una posibilidad significativa

de beneficio (efecto placebo) ya que no impone sino un mínimo riesgo para el paciente. Además, su prescripción se torna moral si aumenta la comunicación médico-paciente, pero inmoral si la disminuye o sustituye. Por ser un caso de privilegio terapéutico, se ha de limitar su uso a determinadas circunstancias, siempre justificadas.

Bibliografía

1. Vernon MS. The placebo effect: can we use it better? *BMJ* 1994; 309: 69-70.
2. Lachau B, Lemoine P. Placebo, un medicamento en busca de la verdad. Madrid: Interamericana, McGraw-Hill, 1989.
3. De Abajo FJ, Gracia DM. Ética del uso de placebo en investigación clínica. *Investigación y Ciencia* 1997; 11: 90-99.
4. Markus AC. The ethics of placebo prescribing. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2000; 67: 140-998.
5. Dixon M. The placebo effect. *BMJ* 1994; 309: 667.
6. Vidal Casero MC. Atención farmacéutica 1999; 1: 284-290.
7. Soriguer Escofet FJC. Uso y abuso del placebo. *Med Clin* 1995; 104: 576-577.
8. García-Alonso F y cols. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin* 1997; 109: 797-801.
9. De Abajo FJ. Ética del uso de medicamentos. *Salud* 2001; 63: 10-16.
10. Tornero O, Martínez A, Suárez ML. Conflictos éticos provocados por la utilización del placebo en farmacoterapia. En: Bermejo T (ed). *Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria*. Madrid: SEFH; 1999: 94-98.
11. Chalmers J. May be harmful in non-organic disorders. *BMJ* 1994; 309: 667.
12. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Making health care decisions. The ethical and legal implications of informed consent in the patient-practitioner relationship. Report. Octubre 1982; 1/3: 2-6.
13. Howard Brodie. Placebo. En: *Encyclopedia of Bioethics* (Edición revisada 1995) CD-Rom. Warren Thomas Reich, ed. MacMillan Library Reference. EE.UU.
14. Caamaño F, Lado E, Gestal-Otero. Is it legitimate the use of placebo in primary care? *Aten Primaria* 2000; 26: 102-106.

COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL. ALGO MÁS QUE UN COMITÉ

Dolores Barreda Hernández

«No te preocupes de que no reconozcan tus capacidades, preocúpate de no tenerlas»

Aforismo XIV, 32.

CONFUCIO (500 a.C.)

INTRODUCCIÓN

El impacto de las decisiones clínicas sobre la dignidad humana, así como las consecuencias que afectan a la calidad de vida, es mucho más complejo de lo que ha sido tradicionalmente en el devenir del tiempo¹.

Por otra parte, la relación clínica, piedra angular del sistema sanitario, ha sufrido más cambios en los últimos 50 años que en los 20 siglos que nos precedieron². La relación establecida entre una persona que está o se siente enferma y alguna que por su profesión es capaz de ayudarla, es una relación privada, pero el límite es público; su difícil manejo hoy se ve favorecido cuando el proceso de información sanitaria se entiende como el proceso de acompañamiento al paciente en el conocimiento de la verdad de su proceso de salud³, pero ello requiere profesionalización, asesoramiento, planificación y convencimiento de su necesidad.

La bioética introduce los valores en la práctica asistencial con el fin de dar corrección y calidad a las decisiones que se adopten; intenta dar respuesta y solución a los nuevos y diferentes problemas que la práctica clínica tiene e introduce el recurso de la toma de decisiones en forma de comités⁴.

Las razones del recurso a los comités son siempre consecuencialistas, y los comités son de gran ayuda para evaluar las consecuencias de la práctica médica⁴. El juicio sobre una situación concreta es más correcto cuando no sólo se tie-

ne en cuenta la perspectiva del médico, sino también las del propio personal de enfermería, de los familiares, enfermo, la sociedad... Cuando una sola persona es quien decide, existe siempre el peligro de que sus intereses particulares acaben sobreponiéndose a los de los demás².

Ello plantea la ventaja de contar con el apoyo de un grupo consultivo –el CAE– con personas de perspectivas diferentes y cualificación complementaria en la disciplina de Bioética.

La existencia y conocimiento de los Comités Asistencial de Ética (CAE) tienen sus orígenes en las últimas décadas del siglo xx, en relación a unos hechos y recomendaciones de actuación de éticas minimalistas ante situaciones concretas en el ámbito sanitario.

Estos comités, por numerosos que sean en su composición, nunca podrán estar formados más que por un pequeño grupo de personas. Por ello, y para que prevalezca el interés de todas las partes, es necesario mantener un procedimiento metódico y riguroso en el análisis de casos, que tenga en cuenta los principios éticos de no maleficencia y justicia, autonomía y beneficencia.

Las decisiones en la práctica clínica seguirán no siendo de certeza, pero habrá menor incertidumbre y error cuando las decisiones sean prudentes, consensuadas, basadas en principios éticos aceptados y tenidas en cuenta las consecuencias derivadas de cada acto clínico resuelto con corrección científica y a la luz de los conflictos de valores planteados al comité.

Antecedentes

Las decisiones clínicas son decisiones de incertidumbre, lo cual se ha acentuado en la edad moderna con la presencia de la democracia, el pluralismo y la conquista de los derechos civiles y políticos.

La incertidumbre es una característica típica de nuestras responsabilidades morales concretas. Los juicios acerca de las

responsabilidades no pueden ser seguros, sino tan sólo prudentes. El uso correcto de la razón en el campo de la ética conduce a tomar decisiones inciertas pero probables o razonables⁵ y el camino a seguir para realizar juicios probables es la deliberación⁶. Aristóteles dice que nadie delibera acerca de cosas que son invariables, sino sobre las cosas que puedan realmente ser de otra manera⁷.

Esto ha dado lugar a las más altas regularizaciones de estándares éticos, disposiciones legales y la creación de comités de ética como garantía pública de actuación en un marco de calidad asistencial en la práctica clínica^{1,8}.

Las buenas prácticas clínicas BPC de consenso internacional, y en las que debe estar inmerso cualquier acto clínico, nos obligan a la aplicación de normas que protejan los derechos de los pacientes, fundamentalmente su integridad y confidencialidad⁸.

A continuación se reseñan los eventos de relevancia mundial involucrados en la gestación de los comités éticos, relacionados con el desarrollo de la Bioética como disciplina con un cuerpo de doctrina académica y práctica a partir de 1970 y que son aplicables a cualquier comité de ética:

1948 Código de Nüremberg

Diez principios éticos, surgidos a raíz del Juicio de Nüremberg a criminales de guerra. Reflejan la necesidad de conocer por parte del sujeto el protocolo de investigación del que pueda formar parte.

1960 Centro Diálisis Asistida

Seattle Artificial Kidney Center.
Primer centro de diálisis, con dializadores limitados. Se crea un CAE (Comité de vida o muerte).

1964 Declaración de Helsinki

(Revisado en Edimburgo) 18.ª Asamblea Médica Mundial. 2000.
Recomendaciones éticas de actuación a nivel mundial, en biomedicina clínica o

no, para valorar en cualquier comité de ética.

1970 Criterios Muerte Cerebral

Universidad de Harvard. Facultad de Medicina.
Un CAE establece recomendaciones ético-legales de actuación.

1970 Criterios de Tratamiento Terminales

Massachusetts.
Un CAE establece recomendaciones en el tratamiento de pacientes terminales.

1971 Potter V.R.

Puente hacia el futuro. Bioética 1.ª ed.
Nueva Jersey.
Se habla por vez primera de Bioética.

1971 Enciclopedia de la Bioética

Instituto Kennedy. U. Georgetown. 1.ª ed.
Washington.

1973 Carta de los derechos de los pacientes

EE.UU., por la Asociación Americana de Hospitales. España (1986).

1976 Caso Karen Ann Quinlan

Nueva Jersey. Actuación del CAE por imposición legal.

1978 Informe Belmont

EE.UU., por la National Commission a petición del Congreso.
Principios éticos y recomendación para la protección de los derechos de las personas. Los principios recogidos han pasado a ser (con leves modificaciones) los cuatro principios éticos de la Bioética: no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia.

1978 Caso Baby Brown

Inglaterra. Actuación del CAE para tema de fecundación *in vitro*.

1979 Beauchamp TL, Childress JF

Principles of Biomedical Ethics, 4.ª ed.
Nueva York. M. Press 1994. Trad. espa-

ñola: Principios de Ética Biomédica. Barcelona. Masson, 1999.

1980 Recomendaciones para incapaces, inconscientes y neonatos gravemente enfermos

President Commission EE.UU. El informe se hará público en 1982 y se darán ayudas federales a hospitales que dispongan de CAE.

1983 Caso Baby Joe

EE.UU. Actuación en caso de incapaces, con problemas graves. Recomendación de actuación Baby Joe regulations (teléfono rojo) de CAE en todos los hospitales con Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (las regulaciones duraron dos años).

1987 Principios de Ética Médica Europea

Corporación Internacional de Órdenes Médicas. París (Francia). Destilado de tradición deontológica y reflexión ética, con mención a la relación clínica en la edad moderna.

1987 Hastings Centre

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes terminales.

1991 Gracia D.

Procedimientos de decisión en ética clínica. Ed. Eudema 1991.

1995 Comités Asistenciales de Ética

España (Insalud) Circular n.º 3/95.

1997 Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina

Consejo de Europa. Oviedo (España).

1997 Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos del hombre

Comité Internacional de Bioética de la Unesco.

COMITÉ ASISTENCIAL DE ÉTICA

Definición

El comité asistencial de ética (CAE) es aquella comisión consultiva o interdisciplinar creada para analizar y asesorar en la resolución de los posibles conflictos éticos que se producen durante la práctica clínica en las instituciones sanitarias, a consecuencia de la labor asistencial, y cuyo objetivo final es mejorar la calidad de dicha asistencia sanitaria⁹.

No existe regulación estatal de estos comités, aunque Cataluña y el País Vasco son autonomías que cuentan con normativa específica, así como los hospitales de ámbito estatal dependientes del Insalud¹⁰⁻¹².

Revisaremos el funcionamiento de los CAE, según las disposiciones citadas, ya que la regulación es muy similar, diferenciándose en aspectos puntuales referidos a la composición de miembros o a la acreditación, o aspectos menores como la denominación: Comité de Ética Asistencial, en el País Vasco y Cataluña, o Comité Asistencial de Ética en el Insalud⁹⁻¹².

Estrategia en la implantación del Comité^{9,11-15}

Creación. Un comité de ética tiene que crearse a partir de una convocatoria abierta por los órganos competentes para crear una comisión promotora, cuyos miembros tengan interés y conocimiento en ética, y estén dispuestos a asumir un período de autoformación, para pasar luego a determinar prácticas a seguir y, por último, ponderar en los conflictos de valor que se producen en el quehacer sanitario.

Acreditación. La acreditación necesaria de estos comités se solicita cuando la comisión promotora considera que ha adquirido estabilidad y madurez suficiente. Es necesario cumplir los preceptos de las normativas vigentes, que en el País Vasco implica no menos de un año de labor formativa en temas de bioética.

La acreditación la realiza, por períodos, la autoridad competente de la Comunidad Autónoma, existiendo en el In-salud y País Vasco una comisión *ad hoc* creada al efecto.

Confidencialidad. La información obtenida debe preservarse.

Composición. El perfil de los miembros del CAE es de profesionales multidisciplinarios, competentes profesionalmente, abiertos al diálogo, con capacidad para trabajar en equipo como iguales, con participación equilibrada de las profesiones sanitarias y una cualificada presencia social.

El número de miembros, al menos entre siete y diez, surge de la experiencia de los CAE actuales. Se considera necesaria la presencia de un médico asistencial, una persona de enfermería con conocimiento reconocido en bioética, dos miembros legos ajenos a las profesiones sanitarias, un representante de la asistencia religiosa y otro del Servicio de Atención al Paciente, un licenciado en derecho (preferentemente, con experiencia en legislación sanitaria) y un facultativo con formación reconocida en bioética clínica.

Se recomienda la presencia de tres médicos más, tres enfermeros y representantes de comités relacionados con temas de ética (CEIC –Comité de Ética y de Investigación Clínica– y otros).

No se descarta la posible presencia de asesores técnicos de forma puntual, representantes de consumidores y usuarios. La pertenencia de personal directivo es controvertida, la normativa In-salud lo desaconseja. En Cataluña y País Vasco, se aconseja.

Está recomendada la renovación de vocales en plazos no superiores a tres o cuatro años, y no más de dos tercios del comité en cada renovación. La elección de cargos se hará en el seno del comité.

Convocatorias. Escritas, al igual que las actas correspondientes, y no menos de dos a cuatro por año.

Reglamento. Necesidad de un reglamento interno de funcionamiento¹⁶, que

incluya la necesidad de realizar la memoria anual. Ningún miembro del comité recibirá remuneración alguna por pertenecer al mismo y ningún vocal ni miembro del comité actuará como perito de actuaciones médicas, ni se personará en reclamaciones contra actividades asistenciales.

Aunque existen propuestas de intercambio de criterios eticojudiciales, si un caso clínico está *sub judice* no debe inmiscuirse el CAE¹⁷.

Funcionamiento

Son funciones:

- El proceso de la toma de decisión clínica que plantea conflictos éticos entre sus intervinientes.

- Proponer protocolos de actuación en las situaciones en que surjan conflictos éticos de manera reiterada u ocasional.

- Colaborar en la formación en bioética de los profesionales del ámbito de actuación y específicamente de los miembros del comité¹⁴.

No son funciones:

- Consentimiento informado (CI). Elaborar formularios, decidir intervenciones o redacciones del mismo. Sí hay que colaborar en la normalización de los formularios¹⁸.

- Promover acciones jurídicas⁹.

- Proponer sanciones⁹. Para ello están las acciones jurídicas, deontológicas, o ambas.

- Reemplazar la responsabilidad del que ha solicitado el asesoramiento.

- Promover estudios cuyo objetivo fundamental sea el análisis de asuntos sociales y/o económicos⁹.

- Tomar decisiones de carácter vinculante⁹. Ello justifica la postura de varios CAE de no hacer seguimiento de las orientaciones propuestas¹⁵.

Su funcionamiento, por amplio consenso, puede resumirse en tres apartados¹⁹:

- Análisis de casos con procedimiento de decisión de ética clínica.

–Realización de protocolos. Orientaciones institucionales.

El informe tendrá dos partes, una técnica-diagnóstico, pronóstico, alternativas de tratamiento, y otra donde se abordan problemas éticos identificados.

–Formación de los profesionales de la institución en Bioética. La formación de los miembros del CAE y del personal de su institución será fundamental para el eficiente desarrollo del comité⁸.

Dificultades para su aceptación

Existen obstáculos de orden práctico a la hora de crear y consolidar estos comités que no siempre están fundamentados:

–Manipulación, porque puede ser utilizado como herramienta de poder y de control por las direcciones/gerencia²⁰ y por los que realizan las consultas en general, sin requerir de su verdadero interés ético y funcional.

–La formación continuada en bioética necesita apoyo, promoción y financiación de la Administración pública, así como programas coordinados²¹.

–Se requiere tiempo, generosidad y voluntariedad^{20,22} para formarse y consolidar el grupo plural, y sin ello la eficacia del comité está llamada al fracaso⁸.

–La necesaria renovación de miembros es una complicación en el aspecto práctico, ya que siempre «son y sólo son» los mismos profesionales quienes tienen interés en diversas materias para lo que necesitan tiempo, tiempo y tiempo²².

–La prioridad del ahorro en la gestión sanitaria relega a la equidad y a la calidad²³. El CAE orienta sus actuaciones a mejorar la calidad, con integración en la práctica asistencial habitual²¹, siendo instrumentos institucionales al servicio del sistema asistencial¹³.

–Responsabilidad. Se exige ser responsable no sólo hacia uno mismo, con su conciencia, sino hacia el resto de individuos y la sociedad. Ser capaz de dar razones, comprometerse a algo y asumirlo²⁴.

–Buscar la excelencia. Se trata no sólo de no ser negligentes, de cumplir las normas jurídicas, deontológicas y los códigos éticos profesionales, sino de tener una línea de actuación personal en el grupo, de ética de máximos.

–Pocos casos clínicos. Parece habitual que el número de casos clínicos que llega al Comité es inferior a las expectativas¹⁹, quizás por la idea falsa de que estos comités sólo tratan casos difíciles y extremos en los que una solución determinada no es mejor que otra también razonable, y existe el convencimiento de que la decisión del comité no puede ser mejor de la que yo pueda tomar²⁵.

–No están incluidos en la Comisión de Garantía de Calidad de los hospitales de forma reglada, por una cuestión cronológica^{8, 20} –Real Decreto 521/87 de Organización y Funcionamiento de los hospitales. Ministerio de Sanidad. Artículo 22–. Ésta es una de las razones por lo que a veces se habla de deficiencia de la regulación y que ha generado un inicio errático de los comités éticos²⁶. Si esto es cierto, también es verdad que esto se ha solventado con «buena voluntad» y disposición en los centros concretos^{8,20,22}.

Los CAE son comités de deliberación racional, participativa y transparente, basados en la Bioética como un nuevo estilo de pensar, actuar y reflexionar para la mejora de la asistencia sanitaria, con decisiones más correctas y de calidad⁶.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

Nuestro país no es ajeno a los acontecimientos internacionales que suscita el interés de la Bioética en las últimas décadas. Los CAE son el equivalente a los Institutional Ethics Committees de Estados Unidos, país de origen y donde están constituidos en un número considerable de hospitales⁸.

La reciente historia de los CAE en España se ve impulsada por la aparición de

los Cursos Master y Experto en Bioética, que el profesor Diego Gracia dirige en la Universidad Complutense de Madrid⁸. A lo largo del decenio 1990-2000, diferentes responsables del Insalud han mostrado su sensibilidad y compromiso con la Bioética. Promover becas de asistencia a estos cursos favorece la formación de su personal para su posterior aplicación en el trabajo asistencial, médico y de enfermería¹³.

En el momento actual, afloran muchos comités, la mayoría ligados a la actividad docente del profesor D. Gracia. Otros en el marco de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica de ámbito nacional, nacida en 1994^{1,8,24}; otros al amparo de la Asociación Catalana de Bioética, que nació en 1991, que impulsa el desarrollo de dos Máster de Bioética en las Universidades de Barcelona²⁷.

No pueden dejar de señalarse otros grupos, como el Instituto Borja de Bioética, nacido en 1975 y ligado a los orígenes del Comité de Ética Asistencial del Hospital «Sant Joan de Déu» de Barcelona, con más de 25 años de historia, pionero en la toma de decisiones por consenso, independientemente de la confesionalidad religiosa del hospital²⁵, y el Instituto de Bioética de Galicia.

En el momento actual, contamos con no menos de 38 CAE en la red Insalud^{22,26} y 10 en el ámbito de Cataluña^{26, 27}, bien acreditados o en periodo de formación.

La labor de los diversos CAE va dando frutos a pesar de las dificultades:

–Se han creado protocolos en diversas instituciones que han evitado conflictos habituales en determinadas prácticas clínicas generadoras de situaciones de controversia (muerte cerebral, trasplante, testigos de Jehová, final de la vida...)^{1,13, 16,19, 21}.

–También se plantea la necesidad de crear un *ethos*, un estilo corporativo de la propia empresa, que posea además de obligaciones jurídicas otras de orden ético²⁶. En ello ha sido pionero el CAE del

Complejo Central de Asturias con la edición del código ético institucional en el año 2000¹⁶.

–Ha servido como punto de encuentro de formación en temas de Bioética para profesionales sanitarios y no sanitarios ligados a la institución.

El farmacéutico de hospital no debe perder la oportunidad de pertenecer a los comités éticos como ciudadano y como profesional. Colaborar en la protección de los derechos de los pacientes, como una herramienta más para integrarse al equipo asistencial, trabajando con rigor y formación en bioética y una sólida capacitación en farmacia hospitalaria⁸, que le permita mantener una ética personal y profesional ligada a la responsabilidad en su más amplio sentido²⁴, sin olvidar los códigos éticos profesionales^{28,29} en la deliberación de criterios prudentes de actuación que acompañan a la toma de decisiones clínicas y que presentan dilemas éticos.

CONCLUSIONES

Los comités de ética no son un comité más de la institución sanitaria, tienen características propias y su funcionamiento va ligado a la garantía de calidad asistencial, la composición multidisciplinaria de sus miembros, la acreditación por parte de la autoridad sanitaria competente y la formación en Bioética de sus vocales.

La legitimación de los Comités Éticos Asistenciales vendrá por el discernimiento crítico que lleve a soluciones consensuadas en los conflictos éticos que surjan de la relación médico-paciente.

Para resultados concluyentes habrá que esperar un tiempo, por tratarse de un cambio cultural, de un nuevo estilo de hacer y entender la medicina. El éxito estará asegurado si se trabaja con seriedad y formación en la búsqueda de criterios prudentes en los que se respeten los cuatro principios de la Bioética.

Bibliografía

1. Abel F. Historia y funciones de los Comités de Ética Asistencial. *Labor Hospitalaria* 1997; 29 (244): 110-118.
2. Gracia D. La bioética, el nuevo rostro de la ética científica. Formación en bioética. Teoría y práctica. CAE en la Comunidad Vasca. 1.ª ed. 1997: 23-25.
3. Quintana O. Jornada de dilemas éticos en Sanidad. Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) 1998. Cuenca.
4. Gracia, D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Ed. Eudema 1991.
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics, 4.ª ed. Nueva York, M. Press 1994/Trad. español Principios de ética Biomédica. Masson 1999.
6. Gracia, D. La deliberación moral: el papel de las metodologías en ética clínica. Comités de Ética Asistencial. Ed. ABFC 1999: 25-45.
7. Aristóteles. Ética a Nicómaco, 1112 a, 1140 a. Gredos 1995.
8. Barreda D. Concepto y objetivos de los Comités Éticos de Hospitales. *Boletín SEFH*. 1998; (Tomo XXII), 85: 19-24.
9. Circular nº 3/95 de 3 mayo. Comités Asistenciales de Ética. Insalud. Subdirección General de Atención Especializada. Madrid.
10. Servicio Vasco de Salud. Comités de Ética Asistenciales. 1992-1996. 1.ª edición 1997.
11. Decreto 7 de Febrero de 1995 n.º 143/1995 de creación y acreditación de Comités de Ética Asistencial. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.
12. Orden 14 diciembre 1993 de Acreditación de Comités de Ética Asistencial. Departamento de Sanidad y Seguridad Social, Generalitat de Cataluña.
13. La bioética en el medio asistencial: ¿Sólo Comités? La experiencia del grupo de Guadalajara. I Congreso Nacional ABFC 1997: 189-196.
14. Abel F. Los comités de ética y su función pedagógica. Cuaderno. CAPS 1993: 19-26.
15. CAE. Área Sanitaria de Cuenca. Reglamento interno de funcionamiento. 1.ª ed. 2001.
16. CAE. Hospital Central de Asturias. Código Ético Institucional de Funcionamiento. 1.ª ed. 2000.
17. Carballo F. Relación de los CAE con la Institución Judicial. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1999: 45-58.
18. Casares M. El Consentimiento informado y los CAE. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1997: 72-82.
19. Hernando P. El Comité Asistencial de Ética del Consorcio Hospitalario Parc Taulí. Tres años de experiencia. II Congreso Nacional ABFC 1998: 375-365.
20. Campos JM. Relación de los CAE con el hospital y las instituciones. Problemas y alternativas. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1999: 59-64.
21. Marijuan M. La formación en bioética de los profesionales de las instituciones sanitarias. Reflexiones desde la experiencia de la Comunidad Autónoma vasca. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1999: 131-133.
22. Sarabia J. El papel de la administración en el desarrollo de los Comités Asistenciales de Ética CAE. Ed. ABFC 1999: 141-145.
23. Domingo M. Dilemas éticos en la gestión sanitaria. *Diario Médico* 24-09-1999 (6).
24. De los Reyes M. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1999: 19-22.
25. Abel F. Comités de Bioética. Necesidad, estructura y funcionamiento. *Labor Hospitalaria* 1995; 229: 144-146.
26. Simón P. Las relaciones de la organización Insalud y sus instituciones con sus Comités Asistenciales de Ética. Una reflexión en voz alta. CEA. Comité Asistencial de Ética. Ed. ABFC 1999: 65-76.
27. Broggi MA. Bienvenida Comité Ética Asistencial. Ed. AEBC 1999: 15-16.
28. ASHP. Code of ethics for Pharmacist. *Am JHS Pharm* 1995; 52: 2.131.
29. SEFH. Código de ética de farmacéuticos SEFH. 1998; (XXII) 86: 15-17.

CAPÍTULO III

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Teresa Requena Caturia

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La investigación es la búsqueda del saber, de algo desconocido, de la verdad. Se investiga para aumentar los conocimientos, para aclarar lo oscuro. Etimológicamente, la expresión *investigar* viene de la palabra latina *investigare*, que significa «hacer diligencias para descubrir una cosa» (RAE). La medicina occidental, desde que surgiera este concepto en la Grecia antigua hasta nuestros tiempos, ha recorrido varias etapas en lo que se refiere al conocimiento o el saber y su aplicación a la clínica. El profesor Diego Gracia lo sintetiza en tres etapas¹:

1- Medicina teórica basada en la especulación y medicina práctica basada en la intención (probabilidad subjetiva, controles históricos).

2-Medicina teórica basada en la experimentación y medicina práctica basada en la aplicación (extrapolación).

3-Medicina teórica basada en la experimentación y medicina práctica basada en la verificación o validación (evidencia).

La primera etapa aristotélica (siglo IV a.C.) discurre hasta, aproximadamente, el siglo XVII (Claude Bernard), en la que nació la medicina experimental. Ésta consideraba que la medicina debía ser experimental y científica pero no la clínica, que había de ser necesariamente la mera aplicación de esa ciencia al diagnóstico y tratamiento de los enfer-

mos, entendiendo por tanto que la expresión «investigación clínica» era un contrasentido, si era investigación no podía ser clínica, y si era clínica no podía ser investigación.

En la tercera etapa, se reconoce que la inducción desde la ciencia hasta la clínica no es cierta y verdadera, ya que la inducción en medicina es sólo probable, como ha demostrado la estadística. Se desechan los principios de analogía y extrapolación como principal fuente de conocimientos en la clínica.

Los comienzos de esta etapa desembocan en el nacimiento del ensayo clínico y su evolución histórica en tres dimensiones²: la metodológica, la ética y la de garantía de autenticidad de los datos manejados en el ensayo clínico (figura 1).

Dimensión metodológica

Sir Arthur Bradford Hill, estadístico y considerado el padre del ensayo clínico moderno, realiza el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado³ con códigos cerrados de aleatorización, en pacientes tuberculosos enfrentando la estreptomycin al tratamiento habitual, que era el reposo en cama, a propuesta del Medical Research Council de Gran Bretaña en 1948.

Posteriormente, en 1950, realizaría otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y enmascarado, con antihistamínicos y placebo en el catarro común.

Dimensión ética

Los aspectos éticos de la experimentación en humanos comienzan a considerarse un problema a partir de la II Guerra Mundial. De entre los múltiples experimentos médicos en humanos realizados por investigadores médicos alemanes, destacan los experimentos de hipotermia del campo de concentración de Dachau, ya que el hecho de que algunos investigadores consideraran que sus resultados eran útiles para el conocimiento científico, desató posteriormente un debate ético que llegó en la década de los noventa hasta la televisión británica.

Los experimentos consistían en la inmersión en agua entre 2 y 8 °C de personas no anestesiadas para obtener datos acerca de las temperaturas letales, reacciones específicas a la congelación y métodos de recalentamiento, necesarios para decidir el tratamiento de los pilotos y tripulaciones aéreas alemanas que caían durante la guerra en el Mar del Norte.

El tribunal del Juicio de Nüremberg encargó un informe al psiquiatra Leo Alexander sobre estos experimentos. En él se recogía que, aproximadamente, 300 personas del campo de concentración fueron sometidas a 400 experimentos bajo la dirección del Dr. Rascher, a las ordenes de Himmler. Los testigos del experimento contabilizaron 80-90 muertes. Posteriormente, en 1990, R. Berger demostró que estos experimentos tenían un escaso valor científico, puesto que hubo fraude de datos e incompetencia del investigador⁴.

El tribunal del Juicio de Nüremberg redactó el Código de Nüremberg en 1947. En él se recogen diez principios éticos de experimentación en humanos. Cabe destacar que el primer principio trata sobre la necesidad de consentimiento voluntario e informado, también se recoge que el fundamento de la investigación, el diseño y competencia del investigador sean adecuados, que nunca el riesgo supere el beneficio esperado, que

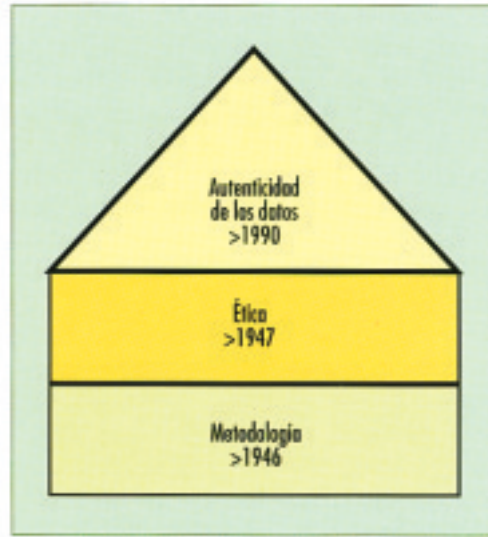


Figura 1. Dimensiones del ensayo clínico. Evolución histórica

se realice investigación anterior en animales y que se dé libertad de retirada del sujeto del experimento.

En 1964, la 18.^a Asamblea Médica Mundial de Helsinki adoptó la Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en el ser humano. Puede considerarse el primer código ético médico sobre la experimentación en humanos.

A pesar de este intento de autorregulación médica, Beecher denuncia en el *New England Journal of Medicine*, en 1966⁵, poniendo 22 ejemplos, estudios clínicos no éticos publicados, cuyos autores y revistas en las que fueron publicados fueron sólo conocidos por el comité editorial de la revista.

Éstos y otros escándalos sucedidos en EE.UU., hacen que se reconozca que el problema de la experimentación en humanos necesita una regulación administrativa al margen de las declaraciones de principios de los médicos. El Congreso de los EE.UU. crea la Comisión Nacional para la protección de las personas objeto de experimentación biomédica y encarga un informe, llamado Informe Belmont, que se publica en 1978, y establece los principios básicos de la bioética: princi-

prio de autonomía, principio de beneficencia y principio de justicia, a partir de los cuales se deben formular, criticar e interpretar normas específicas de aplicación práctica en la investigación clínica.

El principio de autonomía vela por la dignidad, libertad e intimidad del ser humano. Para experimentar es necesario un consentimiento informado, no como gesto formal, sino como una obligación moral. También atañe a la confidencialidad de los datos, por respeto a la intimidad de las personas.

El principio de beneficencia se traduce en este informe en una obligación del profesional de beneficiar al sujeto de experimentación, que sólo está limitado por la autonomía del mismo, yendo más allá del principio hipocrático de «ayudar o al menos no hacer daño».

El principio de justicia se refiere a la justicia distributiva en la investigación biomédica, por lo que respecta a quién debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir sus cargas. Es necesario un reparto equitativo ya que, por ejemplo, en los ensayos denunciados por Beecher, las cargas de la investigación recaían sobre los pobres o discapacitados.

Dimensión de autenticidad de los datos

En 1977, la Food and Drug Administration (FDA) organiza un programa llamado Bioresearch Monitoring Program, para mejorar la calidad de los ensayos clínicos y que da lugar a una nueva legislación sobre éstos, por la que se pueden hacer inspecciones en su realización, así como imponer sanciones, exigiendo a los promotores del ensayo clínico estructuras adecuadas de garantía de calidad en la investigación clínica. Estas normas fueron llamadas por la industria farmacéutica: Normas de Buena Práctica Clínica.

El investigador de un ensayo clínico puede cometer muchos tipos de fraude. Vallvé recoge, ya en 1993⁶, un informe publicado en 1985 en el *New England Journal of Medicine*, donde expone irre-

gularidades detectadas por la FDA en inspecciones efectuadas a 41 investigadores que fueron sometidos a un proceso disciplinario; así como el caso del «Dr. 24», publicado en 1980 en el *Wall Street Journal*. El Dr. 24 había realizado 12 ensayos clínicos con psicofármacos para varios laboratorios farmacéuticos de gran importancia, tratando en cada caso sólo a tres o cuatro pacientes, en lugar de los 60 previstos en el protocolo. La esposa del Dr. 24 había cumplimentado los formularios de acuerdo con las siguientes instrucciones: «haz que les vaya mejor a casi todos, unos pocos han de quedar igual y algunos que vayan peor».

En 1990, la Comisión Económica Europea (CEE) dicta las Normas de Buena Práctica Clínica en Europa. Ese mismo año, se publica la Ley del Medicamento y, en 1993, en España, el Real Decreto sobre ensayos clínicos con medicamentos.

Marco legal actual

La Ley del Medicamento de 1990 y el R.D. 561/1993 en el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos constituyen el marco legal de ámbito nacional. Los comités éticos de investigación clínica (CEIC) deben ser acreditados por la autoridad sanitaria competente de cada Comunidad Autónoma, que lo comunicará al Ministerio de Sanidad y Consumo. Este último es el encargado de la coordinación y la determinación de criterios comunes para la acreditación de CEIC en todas las CCAA. Las diferentes comunidades autónomas han desarrollado las normas entre los años 1992-1998. Para la realización de los ensayos clínicos con medicamentos es obligatoria la autorización, de la Agencia Española del Medicamento, además del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica acreditado.

La UE está redactando una propuesta de directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las

disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (599PC0193), de la que interesa resaltar dos aspectos importantes:

En cuanto a procedimiento, en el artículo 5.1 recoge: «los estados miembros establecerán un procedimiento para que se consiga un único dictamen del comité ético para cada Estado miembro».

En cuanto a la protección de los sujetos en el artículo 3.4, «los sujetos del ensayo dispondrán de un punto de contacto independiente del equipo del investigador, donde pueda obtenerse información. Dictamen del comité ético.»

En EE.UU., la página web de la FDA recoge las normativas, directrices y recomendaciones para todos los participantes en la realización de ensayos clínicos: promotores, monitores, investigadores, comités éticos (Institutional Review Board).

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

(52.^a Asamblea General. Edimburgo, Escocia, octubre 2000.)

La última revisión de los «Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos» (Declaración de Helsinki) incorpora algunos aspectos que resaltar:

Va dirigida no sólo a médicos, sino también a «otras personas que realizan investigación médica en seres humanos». Recoge la necesidad del envío del protocolo de investigación a un comité de evaluación ética para consideración, ... y cuando sea oportuno, aprobación. Reconoce que el comité tiene derecho al control de los ensayos en curso. El diseño de los estudios debe estar disponible para el público. Añade a los criterios de suspensión de la investigación las pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos. Se deberá incluir información sobre fuentes de financiación de la investigación, posibles conflictos de

intereses y afiliaciones institucionales del investigador. En cuanto al consentimiento informado, incorpora medidas para el consentimiento no escrito, obtención en caso de sujetos incompetentes y menores de edad.

Exige la publicación de resultados negativos, además de positivos, o al menos su disposición al público. La publicación deberá incluir la fuente de financiación y los conflictos de intereses.

La intervención objeto de experimentación deberá ser comparada frente a los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio contarán con los mejores métodos disponibles identificados en el estudio.

Por último, parece importante comentar los artículos que recogen lo que nosotros llamamos «uso compasivo», en la declaración anterior (1996) y la actual (2000):

En el año 1996 recogía: «En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe ser libre de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si en su opinión ello constituye una posibilidad de salvar la vida, recuperar la salud o aliviar el sufrimiento.»

En el año 2000 recoge: «Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sean posibles tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta declaración.»

Investigación en países en desarrollo

En la última década, uno de los problemas más recurrentes ha sido la investigación realizada en países en desarrollo. La investigación de intervenciones para reducir la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en países en desarrollo ha dado lugar a un debate ético sobre muy variados aspectos: la utilización del placebo como rama control, la disponibilidad de los fármacos una vez finalizado el estudio^{7,8}, y especialmente a las controversias sobre el *standar of care*, que han de tenerse en cuenta a la hora de juzgar las circunstancias de la investigación en cada país en desarrollo, ya que intentar extrapolar las circunstancias de los países muy desarrollados con las de los que están en vías de desarrollo puede ser una actitud imperialista⁹.

Recientemente, en EE.UU., The National Bioethics Advisory Commission ha realizado un informe: Presidential Bioethics Commission Issues Report on Clinical Trial Research in Developing Countries¹⁰ para mejorar la conducta ética de los ensayos clínicos internacionales y con objeto de reducir la explotación potencial de los sujetos participantes en países en desarrollo, además de asegurar que los estudios responden a las necesidades de salud del país y vigilar que el acceso, una vez finalizado el ensayo, al producto que ha resultado beneficioso es mejorado.

COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los comités éticos de investigación clínica (CEIC) son estructuras constituidas al amparo del R.D. 561/1993 en el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Sustituyen a las comisiones de ensayos clínicos, creadas en los hospitales de acuerdo con la legislación sobre ensayos clínicos recogida en el R.D.

944/1978 y la O.M. de 3 de agosto de 1982, que fue actualizada y sustituida por la Ley del Medicamento de 1990 y por el R.D. 561/1993.

El R.D. 561/1993 en su título III «De los Comités Éticos de Investigación Clínica» desarrolla la acreditación, ámbito de actuación, sistema de elección de miembros, requisitos mínimos de acreditación, funciones y normas generales de funcionamiento de los comités.

Implicaciones del farmacéutico de hospital en los ensayos clínicos

Como miembro del CEIC

Evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales de los protocolos de investigación clínica

El farmacéutico de hospital puede aportar, por sus conocimientos, nivel de información y experiencia, una evaluación crítica de los ensayos clínicos.

Los conocimientos que ha adquirido durante su carrera universitaria, así como los adquiridos durante el periodo de residencia en la especialidad de farmacia hospitalaria, abarcan la farmacología, farmacoterapia y metodología del ensayo clínico: epidemiología clínica, estadística, bioética clínica y conocimiento de los aspectos legales, suficientes para hacer una evaluación crítica de los protocolos de investigación.

Su nivel de información deriva de su situación estratégica en el hospital y puede hacer un seguimiento a tiempo real de los ensayos clínicos, a través de la gestión de las muestras de investigación.

Por su experiencia, puede evaluar la justificación del ensayo clínico, especialmente cuando se trata de discernir entre la relevancia científica de un protocolo o su carácter promocional por parte de la industria farmacéutica.

Método para la evaluación de un ensayo clínico con medicamentos en fase II, III o IV.

En estas fases de la investigación de un medicamento, en general, el diseño

del protocolo ha de ser controlado, es decir habrá una rama de tratamiento estándar o control y otra de tratamiento experimental. Han sido elaborados diversos esquemas o listas-guía de evaluación de protocolos de ensayos clínicos, pero en cualquier caso se deberá evaluar la metodología científica y la ética. El siguiente esquema de revisión puede servir como orientación a los farmacéuticos de hospital:

- Evaluación de la justificación y el diseño del ensayo clínico

- a) Población a estudio claramente definida en el protocolo.

Breve revisión de la enfermedad, en sus diferentes estadios o fases en un libro sobre la materia actualizado.

- b) Alternativas de tratamiento en el estadio o fase de la enfermedad a estudio. Beneficios y riesgos. El objetivo es validar la rama control y los criterios de inclusión y exclusión. Para ello será necesaria una búsqueda en Med-line, preferentemente seleccionando conferencias de consenso o guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica, si las hubiera. Si no fuera así, ensayos clínicos controlados o metanálisis.

Se evaluará con mayor rigor si la rama control es placebo, puesto que en este caso no deberá existir evidencia de una buena relación beneficio/riesgo con ningún tratamiento activo.

- c) Antecedentes de la rama experimental. Riesgos para los pacientes y posibles beneficios. Se deberá evaluar la justificación ofrecida en el protocolo, así como los estudios, clínicos o no, preliminares.

- d) Equivalencia terapéutica en las dos ramas, reuniendo la información obtenida de las dos fases previas. Son las argumentaciones necesarias para que el comité pueda considerar que existe *clinical equipoise* o que se cumple el «principio de incertidumbre» (véase más adelante).

- e) Necesidad o no de terapia de rescate en la rama experimental, necesi-

dad o no de análisis intermedio de los resultados.

- f) Factores imprescindibles en el diseño para que se generen resultados válidos:

- Homogeneidad en las ramas de tratamiento:

- Cálculo del tamaño de muestra, incluidas pérdidas, y diferencias o intervalo de equivalencia previstas. Revisión del apartado de hipótesis y cálculo del tamaño de muestra del protocolo.

- Aleatorización mediante un método seguro.

- Utilización de variables de resultado validadas.

- Análisis adecuado de los resultados, que deberán ser consultados con la persona más experta en bioestadística del CEIC, si el farmacéutico así lo considera.

- g) Consulta con expertos del propio CEIC, si los hubiera, sobre el balance riesgo/beneficio de los procedimientos médicos o quirúrgicos a realizar según el protocolo.

- h) Evaluación de la información al paciente, protección de los grupos vulnerables y seguro de responsabilidad civil, según legislación (R.D. 563/1993).

- i) Aspectos logísticos: financiación de las muestras, sistema de dispensación, factibilidad de elaboración o preparación de muestras en farmacia.

- Evaluación de los problemas relacionados con la medicación, tanto la específica del ensayo clínico, como la concomitante: precauciones, contraindicaciones, interacciones, efectos secundarios, parámetros a monitorizar, conservación, forma de administración, periodos de abstención terapéutica y enmascaramiento del doble ciego.

Seguimiento del ensayo clínico

La legislación obliga al CEIC a hacer un seguimiento de todos los ensayos clínicos tutelados por este comité, deberá solicitar información sobre la marcha del ensayo a el/los investigadores, inclusión

del primer y último sujeto, informes semestrales o anuales y, según proceda, informe final de resultados.

El farmacéutico de hospital realiza un seguimiento del ensayo clínico a través de:

1-Validación de la entrada de muestras para ensayos clínicos.

En los PNT del servicio de Farmacia, deberá constar la documentación mínima requerida para aceptar muestras de ensayo clínico, cuando éstas son enviadas por el promotor del ensayo clínico. Es el primer control de validación, ya que se requerirá:

–Documento fotocopia de conformidad de la dirección del centro y del CEIC local o regional, según proceda.

–Documento fotocopia de autorización de la AEM en regímenes de autorización previa, o el documento que la AEM le ha remitido informándole, que el ensayo seguirá el procedimiento simplificado de autorización.

En muchas ocasiones, es la única estructura del hospital en la que hay constancia de la autorización del protocolo por la AEM.

2-Informe del farmacéutico al CEIC sobre la gestión de consumos de las muestras para investigación clínica.

Este informe no es preceptivo, pero puede aportar información útil al CEIC:

El nivel de información que tiene el farmacéutico de hospital sobre la marcha del ensayo clínico es diferente según el sistema de dispensación que se haya establecido. El nivel máximo de información se consigue con la dispensación individualizada directa al paciente ambulatorio. El siguiente nivel de información lo constituye la dispensación a través del sistema de dosis unitaria al paciente ingresado y, por último, el sistema de dispensación de muestras solicitadas por escrito por el investigador principal o colaboradores. En este último caso, el farmacéutico no sabe si las muestras han

sido entregadas o administradas al paciente o se encuentran bajo la custodia del investigador en la unidad clínica o consulta.

En la dispensación individualizada, el farmacéutico podrá aportar los siguientes datos, por protocolo de investigación que se esté realizando en el hospital:

–Fecha de recepción de las muestras para investigación clínica.

–Fecha de inclusión del primer sujeto.

–Número de pacientes o sujetos incluidos.

–Número de muestras dispensadas por paciente.

–Número de muestras devueltas por paciente.

–Retirada de muestras por parte de promotor y motivo.

Como farmacéutico de hospital adscrito al servicio de Farmacia

Gestión de las muestras del ensayo clínico

Recepción y comprobación de conformidad de documentación y etiquetado.

Almacenamiento y conservación (control de caducidad).

Gestión de *stocks*.

Preparación previa a la dispensación (si es necesario).

Prescripción. Se requerirá la petición de muestras por escrito, preferiblemente en modelo de receta estandarizado y adecuado al sistema de dispensación.

Dispensación e información. Para cada protocolo se establecerá con el investigador principal el sistema más adecuado de dispensación. Las normas quedarán por escrito en el servicio de Farmacia y serán conocidas por el personal responsable de la dispensación. En cuanto a la información sobre el uso de las muestras, se dirigirá a enfermeras en caso de pacientes ingresados, y a pacientes en caso de pacientes ambulatorios con dispensación individualizada desde el servicio de Farmacia.

Devolución al proveedor de la medicación sobrante al final del ensayo.

Archivo de registros, informes y estadísticas generales.

Memoria anual de gestión de muestras de ensayos clínicos.

Nuevos retos para los Comités de Ética de la investigación clínica

En 1996, Julian Savulescu denunciaba que los comités de ética de la investigación estaban faltando a su propósito, al aprobar protocolos de investigación que eran innecesarios, y proponía¹¹:

–Requerir a los que presentaban la propuesta de investigación revisiones sistemáticas de la investigación relevante previamente realizada, para justificar su solicitud.

–Resumir los resultados de esta revisión en la información preparada para los sujetos potencialmente participantes en la investigación.

–Registrar los nuevos ensayos clínicos controlados desde la primera solicitud.

–Asegurar que el resultado de estas investigaciones estará disponible al público en un periodo razonable, desde que se completa la recogida de datos. Si el investigador no se compromete a cumplir con este requisito, se debe exigir que conste en el consentimiento informado para el paciente.

–Auditar la información de resultados de las investigaciones previamente aprobadas por el comité a través de muestreos aleatorios.

El comité deberá asegurarse de estos puntos antes de la aprobación de un protocolo de investigación.

En los últimos años, se está debatiendo sobre uno de los puntos más cruciales de la ética de la investigación contemporánea: que *a priori* la inclusión de pacientes en ensayos clínicos controlados y aleatorizados sea justa, es decir, que las probabilidades de beneficio y riesgo sean las mismas entre las ramas de tratamiento desde la perspectiva de la comunidad de médicos clínicos (*clinical equipoise*), o

que un paciente en particular sólo se incluya en un protocolo de estas características cuando el clínico responsable tiene una incertidumbre sustancial sobre cual de los tratamientos será el más apropiado para ese paciente en particular (principio de incertidumbre)¹².

Otro problema que debe ser resuelto es el recogido por Sarah J.L. Edwards en su revisión sobre los problemas éticos de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados¹³:

–Los médicos parecen no tomarse suficientemente en serio el consentimiento informado de los pacientes competentes.

–La mayoría de los médicos expresan buena voluntad para incluir a pacientes en investigaciones, incluso cuando los tratamientos están disponibles, pero no son equivalentes.

–La buena voluntad en la participación en ensayos clínicos va disminuyendo a medida que se les da a los pacientes mayor información (datos preliminares), y se les advierte de evidencias acumuladas de efectividad.

–El motivo que mueve a los pacientes a participar en la investigación es el beneficio personal, y no el aumento del conocimiento.

Estos problemas irán adquiriendo mayor importancia a la vista de que, en los próximos años, se necesitarán ensayos clínicos a gran escala para demostrar beneficios menores, pero relevantes para la salud¹⁴.

Bibliografía

1. Gracia D. Medicina basada en la evidencia: Aspectos éticos. En: Prescripción, dispensación y evidencia científica. Real Academia de Farmacia. Fundación José Gil Casares, 2000: 13-22.
2. De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (ed). Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid 1993: 83-105.
3. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ octubre 1948; 30: 769-782.

4. Berger RL. Nazi science-The Dachau hypothermia experiments. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.435-1.440.
5. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *N Engl J Med* 1966; 274: 1.354-1.360.
6. Vallvé C. Normas de buena práctica clínica. En: JR Laporte. Principios básicos de investigación clínica. Ediciones Ergon SA 1993: 33-39.
7. Lurie P, Wolf SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 853-856.
8. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997; 337: 847-849.
9. Benatar SR, Singer PA. A new look at international research ethics. *BMJ* 2000; 321: 824-826.
10. National Bioethics Advisory Commission. Presidential Bioethics Commission Issues report on Clinical trial research in Developing Countries. www.bioethics.gov (entrada 5/05/01).
11. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996; 313: 1.390-1.393.
12. Weijer C, Shapiro SH, Glass KC, Enkin MW. For and Against Clinical equipoise and not the uncertainty principle is the moral underpinning of the randomised controlled trial for against. *BMJ* 2000; 321: 756-758.
13. Edwards SJL, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and health care professionals. *BMJ* 1998; 317: 1.209-1.212.
14. Peto R, Baigent C. Trial: The next 50 years. *BMJ* 1998; 317: 1.170-1.171.