

# ESTÁNDARES ÉTICOS Y CIENTÍFICOS EN LA INVESTIGACIÓN



FUNDACIÓ  
VÍCTOR  
GRÍFOLS  
i LUCAS

Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas  
ESTÁNDARES ÉTICOS Y CIENTÍFICOS EN LA INVESTIGACIÓN - N.º 2 - (2000)

Edita: Fundació Víctor Grífols i Lucas  
c/. Jesús i Maria, 6 - 08022 Barcelona

Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - La Bisbal  
Depósito Legal: GI-904-1999



# SUMARIO

	<u>Pág.</u>
<b>Introducción</b>	
VICTÒRIA CAMPS .....	7
 <i>NORMAS ÉTICAS Y CIENTÍFICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS</i>	
Silvio Garattini .....	9
 <i>ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO</i>	
Solomon R. Benatar .....	27
 <i>DISCUSIÓN</i> .....	41
 <i>Participantes en la discusión</i> .....	87

## INTRODUCCIÓN

Hace aproximadamente un año, la Fundació Víctor Grífols i Lucas reunió a una serie de expertos con el fin de discutir sobre el tema que da título a esta monografía: *Los estándares éticos y científicos en la investigación*. El objetivo, como es lógico en una Fundación dedicada a reflexionar sobre bioética, era centrarse en la investigación biomédica y, más concretamente, en los ensayos clínicos con medicamentos. Al mismo tiempo, y puesto que se trataba de analizar los estándares o criterios que legitiman la exposición a determinados riesgos, se partió de la comparación o el contraste entre el mundo desarrollado y el mundo en vías de desarrollo, presuponiendo que tal vez los estándares tanto científicos como éticos para uno y otro mundo podían permitirse ciertas variaciones.

La discusión se realizó a partir de dos ponencias que representaban las dos perspectivas mencionadas: el profesor Silvio Garattini (Italia) y el profesor Solomon Benatar (República Sudafricana) como portavoces, respectivamente, del mundo desarrollado y el mundo en desarrollo. La riqueza y la diversidad de los aspectos presentados por uno y otro dieron paso a una larga discusión que se transcribe a continuación del texto de cada uno de los ponentes.

Aun a riesgo de no hacer justicia a la variedad de cuestiones planteadas en el debate, creo pertinente decir que fueron dos grandes temas los que polarizaron las opiniones expresadas por los participantes. La primera es la que responde más directamente a la pregunta inicialmente propuesta y tiene que ver con la relativización – o, mejor, “contextualización” – inevitable de unos estándares científicos y éticos que, por muy universales que se pretendan, tendrán que adaptarse a las situaciones que se presentan en cada caso. La diversidad social y económica no es tratable sin una cierta flexibilización. Pues, en efecto, una visión excesivamente “paternalista” puede llevar simplemente a evitar riesgos, frenando así no sólo el progreso del conocimiento, sino el beneficio específico a determinados grupos humanos. Que no sea legítimo ni, en definitiva, ético decir sin más que debe haber varas de medir distintas, dependiendo del contexto social, económico o cultural de las poblaciones, no significa que no deba hacerse un esfuerzo de adaptación a las distintas situaciones, pues tan

importante es resolver problemas reales como adherirse a unos principios éticos o científicos.

La otra gran discusión planteada, con múltiples ramificaciones, consistió en una especie de autocrítica ejercida sobre el qué y el por qué de la investigación: qué se investiga, qué deja de investigarse, y a quién hay que atribuir la responsabilidad por la insuficiencia o la “inutilidad” del conjunto de ensayos clínicos que se producen. Demonizar a la industria o al mercado es un recurso fácil y no siempre justo. Como insistió más de un participante, no es la industria sino eso que llamamos “sociedad” – gobiernos, políticos, comunidades científicas, y también la industria o el mercado – la últimamente responsable de que ciertas investigaciones sean marginadas o preteridas *sine die*.

La necesidad de revisar la dinámica y las iniciativas de donde parten las investigaciones debería acompañarse de propuestas para corregir las disfunciones y desequilibrios que se producen. Existen razones y causas, no suficientemente analizadas, por ejemplo, para que la pediatría, la terapia génica o enfermedades exclusivas de países pobres – como la malaria – sean apartados sistemáticamente como objetos de investigación. Una cuestión que, sin duda, tiene que ver con la justicia distributiva tanto a nivel nacional como internacional.

Ninguna de estas grandes y complejas cuestiones se resuelve definitivamente en debates como el que aquí se reproduce. Pero las discusiones no siempre pueden tener como fin encontrar soluciones. El contraste entre el punto de vista de la ciencia y el de la ética se muestra cada vez como más crucial e imprescindible en todo aquello que tiene que ver con el tratamiento de la vida humana. No hubiera sido posible tomar conciencia de ello sin poner en común las perspectivas de profesiones y quehaceres distintos pero unidos por unas mismas preocupaciones. La monografía que ahora publicamos pretende contribuir a ese debate interminable.

VICTÒRIA CAMPS  
PRESIDENTA

# **NORMAS ÉTICAS Y CIENTÍFICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS**

Silvio Garattini

El avance de los conocimientos médicos que se ha obtenido a través de la investigación experimental y clínica en las últimas décadas ha dado lugar a un flujo continuo de nuevos fármacos. La necesidad de documentar con precisión la relación beneficio riesgo de cada uno de estos fármacos ha dado origen a un aumento enorme de los ensayos clínicos. Los ensayos realizados en el ser humano, en el sentido más ampliamente aceptado, estudian fármacos nuevos o antiguos para indicaciones terapéuticas específicas. Ha llovido mucho desde la época en que las prescripciones de tres médicos eran suficientes para probar un nuevo fármaco en los pacientes. El progreso se ha debido ciertamente en parte a que en la actualidad es obligatorio seguir un camino claramente marcado, aunque con atascos cada vez mayores.

En primer lugar es preciso obtener información a través de estudios preclínicos *in vitro* y de estudios realizados en animales, con objeto de justificar la investigación en el ser humano de un nuevo fármaco o de una nueva preparación de un fármaco conocido, una combinación de fármacos, una nueva indicación terapéutica, etcétera.

Los estudios preclínicos deben aportar un fundamento racional respecto a los posibles beneficios terapéuticos, y deben dar cierta tranquilidad respecto a la seguridad del nuevo tratamiento. Sin estos datos, es improbable que un fármaco llegue a ser estudiado en el ser humano, pero una vez obtenidos pueden planificarse los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos se organizan en cuatro fases. En la fase uno se estudia la seguridad de las dosis crecientes del fármaco en voluntarios sanos, y se comprueba su cinética y su metabolismo; se investigan los efectos bioquímicos para verificar la actividad observada en las pruebas realizadas en animales. La fase 1 se realiza en pacientes reales cuando la toxicidad del fármaco está justificada teniendo en cuenta su objetivo terapéutico, por ejemplo en el tratamiento de tumores.

La fase 2 está destinada a proporcionar una valoración preliminar de la eficacia terapéutica en la indicación para la que se pretende introducir el nuevo tratamiento.

La fase 3 es la etapa más delicada y decisiva de la investigación clínica. Estas pruebas deben demostrar la eficacia terapéutica del nuevo preparado, en com-



paración con un grupo de control simultáneo al que se administra o bien un placebo o bien el mejor tratamiento disponible para la indicación específica.

La fase 4 es una investigación amplia, en un contexto próximo a las condiciones de uso clínico, que tiene por objeto detectar efectos tóxicos infrecuentes que sólo aparecen en poblaciones amplias. Esta fase - en los casos en que se realiza - se lleva a cabo después de que el fármaco haya sido comercializado.

Se ha realizado un nuevo paso con la introducción de la obligación de presentar cada fase de investigación clínica a un comité de ética, cuya responsabilidad básica es la aprobación del protocolo en función de los fundamentos, objetivos y métodos del ensayo - sugiriendo los posibles cambios que considere necesarios - o el rechazo del protocolo. El comité de ética está formado por científicos y por personas legas en la materia, que no deben tener ningún interés material ni ideológico en el ensayo que se les pide que evalúen.

En Italia, los comités de ética han adquirido una enorme importancia como consecuencia de los nuevos decretos ministeriales que establecen que los ensayos clínicos pueden ponerse en marcha (excepto los de fase I, para cuyo inicio continúa siendo obligatoria la autorización del *Istituto Superiore di Sanità*) siempre y cuando un comité de ética haya aprobado el protocolo.

Estos comités tienen múltiples tareas, difíciles de definir. Una definición pragmática sería la de que básicamente deben proteger el interés del paciente, frente a los intereses económicos y de otro tipo de cualquier persona que proponga el ensayo. Los miembros de los comités deben poseer una competencia considerable, además de un enérgico espíritu de crítica, dos características que es difícil imaginar que sean universales en los muchos comités de ética existentes en cualquier país. Sin embargo, son altamente necesarias teniendo en cuenta que los protocolos que son propuestos por la industria farmacéutica suelen ser redactados de manera sutil por especialistas internacionales.

El primer requisito ético de cualquier ensayo es que proporcione una respuesta sin ambigüedad a la pregunta que plantea. En otras palabras, si un protocolo deja abierta alguna duda acerca de la posibilidad de confirmar el posible valor del fármaco estudiado, el ensayo no es ético. Expone a los pacientes a posibles riesgos sin que esta exposición les resulte útil en modo alguno - incluso un resultado negativo puede ser útil- ni sea útil tampoco al número mucho mayor de pacientes destinados a recibir el fármaco posteriormente. Debemos

recordar que cuando un fármaco es aprobado por la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (AEEM) basándose en un ensayo clínico, el fármaco puede ser utilizado por pacientes de 15 países sin que sea necesaria ninguna otra evaluación nacional.

El trabajo de un comité de ética comporta un cierto grado de rutina, pero existen también unas pocas áreas problemáticas sobre las que es preciso reflexionar.

En el apartado de “rutina” se encuentran determinadas áreas clave que indican los puntos principales de un protocolo, que el comité debe debatir de manera detallada.

**1. Controles.** La eficacia de un fármaco no puede valorarse nunca en términos absolutos. A veces se propone el uso como controles de un grupo de pacientes tratados antes de que se dispusiera del tratamiento en estudio y se les denomina “controles históricos”. Pero, ¿cómo podemos comparar resultados obtenidos en momentos diferentes, teniendo en cuenta los cambios que se producen en la manera en que la enfermedad es diagnosticada o en el modo en que se ve influida la historia natural de la enfermedad por el conocimiento existente sobre el efecto de los hábitos de estilo de vida u otras medidas terapéuticas? Los controles deben ser contemporáneos para que pueda evaluarse la eficacia del fármaco comparando exactamente lo que ocurre en individuos tratados y no tratados.

Sin un grupo de control, el análisis estadístico es imposible, por lo que no hay ninguna forma fiable de comprobar si el tratamiento aporta realmente un beneficio al paciente.

**2. El placebo.** Un placebo es una sustancia inerte que se administra básicamente para resolver el problema de que el paciente sea “convencido” artificialmente, o el efecto casi siempre positivo de las acciones bien intencionadas del médico para intentar aliviar una enfermedad mediante la administración de un nuevo fármaco y la descripción de su efecto y sus propiedades. El efecto del placebo resulta a veces sorprendente. De hecho, a menudo se trata simplemente de que la enfermedad siga su curso natural y, por fortuna, se alivie.

No siempre es necesario un placebo, y de hecho no debe utilizarse, por razones éticas, si se conoce ya un tratamiento eficaz para la enfermedad que se está estudiando. En estos casos debe utilizarse el fármaco disponible como elemento de comparación para investigar las propiedades del nuevo compuesto.

Un ejemplo: hoy en día no es posible ya estudiar un nuevo fármaco fibrinolítico en comparación con un placebo en pacientes con infarto de miocardio, puesto que el ensayo GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto) ha demostrado con una certeza razonable que la estreptocinasa reduce la mortalidad durante la hospitalización.

Debe usarse el fármaco de referencia en las condiciones en las que es más eficaz. Las dosis, pautas y vías de administración deben ser evaluadas críticamente, para garantizar que no exista una ventaja - incluso involuntaria - del nuevo fármaco.

**3. Doble ciego.** Esta técnica ha resultado muy importante en farmacología clínica. El nuevo fármaco y su placebo o el fármaco de comparación deben presentarse de tal manera que no puedan ser identificados ni por el médico ni por el paciente. Puede utilizarse, por ejemplo, un código en vez del nombre del medicamento. Ello asegura que el paciente y el investigador no se vean influidos - siquiera de manera inconsciente - en sus evaluaciones de los efectos. El código sólo se revela al final del ensayo, de tal manera que no se vea influida la valoración de nadie.

Muchos ensayos han puesto de manifiesto que el método de doble ciego puede aportar una impresión muy diferente de la que aportan los estudios abiertos, pero no siempre es posible aplicarlo.

**4. Aleatorización.** Los pacientes son asignados aleatoriamente al grupo en el que se administrará el placebo o el fármaco de referencia, o bien al grupo del tratamiento en estudio. La aleatorización es necesaria para garantizar que el médico no asigne a los pacientes a uno u otro grupo sin ser consciente de ello, basándose en la gravedad de la enfermedad o en algún otro criterio, con lo que la comparación resultaría poco fiable. La aleatorización asegura una "distribu-

ción uniforme” de tal manera que todos los pacientes partan con las mismas ventajas y riesgos en relación con los tratamientos.

**5. Tamaño de los grupos.** Todo aquel que tenga la más mínima noción de estadística sabrá que cuanto mayor es la muestra examinada, más precisa puede ser la evaluación de la diferencia entre dos tratamientos. Una población del ensayo demasiado pequeña expone al investigador y a los pacientes a dos posibles riesgos: a) pueden ver una ventaja en donde de hecho no la hay, atribuyendo una ventaja al nuevo fármaco cuando en realidad es simplemente una cuestión de azar; b) pueden no apreciar una ventaja cuando de hecho sí la hay, considerando que el fármaco es inactivo tan sólo porque el ensayo no dispone de la potencia estadística suficiente.

Así pues, al examinar un protocolo de ensayo, es esencial comprobar cuántos pacientes se pretende utilizar para extraer las conclusiones. A menudo se utilizan intencionadamente grupos pequeños, con objeto de “no detectar” una diferencia. Esto ocurre, por ejemplo, con los antidepresivos, al comparar un nuevo fármaco con otro ya existente. Cuanto más pequeño es el grupo estudiado, menor es la probabilidad de que cualquier posible diferencia entre los dos tratamientos alcance significación estadística. Ello permite llegar a la conclusión - inadecuada - de que el nuevo fármaco es igual de potente que el fármaco ya existente previamente.

Esto es lo que da origen a los numerosos fármacos “*me-too*” (“yo también”) que se comercializan, todos ellos dentro de la misma categoría terapéutica. Un ensayo bien diseñado establece de antemano el número de pacientes que son necesarios en cada grupo, y ello permite conocer la potencia estadística del estudio, es decir, cuál es la diferencia mínima que puede detectarse de manera estadísticamente significativa.

**6. Parámetros de eficacia.** Al valorar un fármaco es esencial establecer qué criterios se aplicarán para determinar si el resultado obtenido es bueno o malo. Una opinión sobre la actividad de un fármaco se basa siempre en varias valoraciones (instrumentales, bioquímicas, conductuales, etc.), pero es fundamental utilizar unos parámetros que establezcan de qué manera obtiene el pacien-

te un beneficio con el uso del medicamento. En términos generales, el beneficio debe comportar una mejora de la calidad de vida o de la supervivencia; otras valoraciones pueden ser también importantes, aunque menos decisivas para demostrar la eficacia terapéutica.

El beneficio debe compararse siempre con la toxicidad que comporta todo fármaco. Los protocolos que no describen adecuadamente los métodos a utilizar para detectar y notificar los efectos tóxicos del fármaco en estudio deben ser motivo de sospecha. Debe emplearse el mismo cuidado para valorar los beneficios y los riesgos, con objeto de poder compararlos, en especial cuando se evalúan dos fármacos o dos estrategias terapéuticas.

**7. Análisis estadístico.** Debe solicitarse la colaboración de expertos estadísticos al planificar el ensayo, puesto que es poco lo que pueden hacer una vez realizado el estudio. El protocolo en el que se especifica la manera en que se va a llevar a cabo el ensayo debe redactarse teniendo en cuenta los aspectos estadísticos. No es posible obtener datos terapéuticos significativos sin datos estadísticos significativos, aunque lo contrario no siempre sea cierto.

**8. Expresión de los resultados.** Sin entrar en detalles técnicos, un ensayo debe diseñarse de tal manera que sus resultados sean fáciles de comprender y sean clínicamente significativos. La expresión de los resultados simplemente como porcentajes puede llevar a confusión. Debe utilizarse el riesgo relativo (RR), la reducción del RR y la reducción del riesgo absoluto (RRA), y deben darse los intervalos de confianza (IC) de estas estimaciones: debe calcularse también el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio (NNT).

Así por ejemplo, la impresión obtenida sobre un fármaco es distinta si se afirma que reduce la mortalidad en un 30% que si se especifica que es preciso tratar inútilmente a 997 pacientes durante un año para que pueda obtenerse un beneficio en tres enfermos. Y sin embargo, ambas afirmaciones son tan sólo formas distintas de presentar los mismos resultados.

Existen tres áreas especialmente problemáticas.

- 1) El descubrimiento de un nuevo fármaco suele ir seguido - según el tamaño de su mercado - de una serie de análogos. Como ejemplos de ello cabe citar el primer producto que reducía el colesterol hemático, la simvastatina; el primer inhibidor de la ECA, el captopril; el primer anti-depresivo, la imipramina; el primer fármaco antiinflamatorio no esteroideo, el ácido acetilsalicílico; el primer inhibidor de los receptores de angiotensina II, el losartán, etcétera (Tabla 1). Algunos de ellos aportan un pequeño margen de ventaja, por ejemplo, por la administración de una sola dosis al día en vez de dos o tres. Pero en la mayoría de ellos, la ganancia obtenida es desdeñable y no existe un fundamento racional que facilite a los médicos la decisión de cuál de los 18 inhibidores de la ECA comercializados conviene utilizar para iniciar un tratamiento antihipertensivo. Normalmente, la elección se basa en una “sensación” - una impresión personal - que suele ser reforzada por la publicidad.

Estos fármacos, que son prácticamente copias del original, se denominan fármacos “*me-too*” (“yo también”), dando a entender el deseo del fabricante de introducirse en el mercado. Esto es lo que plantea la cuestión ética: ¿es ético aprobar un ensayo cuando se sabe de antemano, a partir de la documentación ya existente, que hay muy pocas probabilidades de que el nuevo producto presente alguna diferencia respecto al fármaco original u otros análogos?

Se plantea el argumento de que, puesto que existe alguna diferencia en su estructura química, el nuevo análogo será menos tóxico, o tendrá una toxicidad que difiera de alguna forma de la del fármaco de referencia. Si es así, el protocolo, debe centrarse en la confirmación de estas diferencias. Otro fundamento para la aprobación de estos ensayos es que el nuevo producto se venderá a un menor precio si se demuestra que es equivalente al fármaco de referencia.

Cuando no se aportan razones específicas, la aprobación de ensayos de fármacos “*me-too*” plantea claros problemas éticos. ¿Por qué debe exponerse a los pacientes a un tratamiento “nuevo” cuando no existe prueba alguna de que estos pacientes, o toda la población de pacientes con esa enfermedad, vayan a obtener un beneficio con ello?

- 2) En los últimos años se ha producido una tendencia creciente a diseñar ensayos de fármacos de los que se afirma que son superiores a otros similares que ya están a la venta - afirmación generalmente no confir-

mada por la información disponible -, con objeto de obtener la aprobación de estudios con un bajo número de pacientes. Estos ensayos ponen de manifiesto generalmente que los tratamientos son equivalentes, pero el margen de incerteza es tal que resulta imposible descartar la posibilidad de que el fármaco en estudio sea claramente menos activo o más tóxico que el fármaco de referencia.

Un ejemplo extraído de la clase de fármacos que “salvan la vida del paciente” nos sirve para ilustrar este extremo. Desde mediados de los años ochenta, una serie de ensayos clínicos aleatorizados amplios, con la participación de 20.000-40.000 pacientes, ha demostrado que el tratamiento trombolítico puede reducir la mortalidad por infarto agudo de miocardio<sup>(1,2)</sup>. La magnitud del beneficio obtenido ha incentivado la realización de una gran investigación para el desarrollo de nuevos agentes trombolíticos. Sin embargo, la incerteza respecto a la obtención de un beneficio adicional en comparación con el de los fármacos utilizados hasta ahora (estreptoquinasa y tPA) ha sugerido que los ensayos deben orientarse a demostrar la equivalencia más que la superioridad. Ello hace que los resultados sean difíciles de interpretar, puesto que la eficacia de los nuevos fármacos (por ejemplo, reteplasa y saruplase) no pueda evaluarse correctamente en comparación con el tratamiento trombolítico actual.

Los ensayos de equivalencia dan resultados imprecisos, puesto que se obtienen con un número de pacientes demasiado reducido (3.000-6.000 en comparación con los 20.000-40.000 citados para los ensayos de superioridad). Los intervalos de confianza son tan amplios que la reteplasa, por ejemplo, puede parecer que salva siete vidas por millar más que el tPA, aunque también es posible que salve siete vidas menos. De igual modo, la reteplasa puede producir un aumento de 13 casos por millar de pacientes con ictus, en comparación con los tratados con estreptoquinasa<sup>(3)</sup>. Se han obtenido datos similares con el empleo de saruplase<sup>(4)</sup> (véase la Tabla 2).

Evidentemente, resulta difícil aceptar este tipo de “equivalencia” que se basa en datos inciertos y que no puede mostrar el riesgo o beneficio para el paciente en comparación con los tratamientos actuales. Estamos hablando aquí de variables de valoración “duras”: la muerte o el ictus.

El hecho de que los comités de ética aprobaran estos ensayos nos lleva de nuevo a la necesidad de un espíritu crítico en la evaluación de los protocolos

de ensayo. Los resultados plantean también serias dudas acerca de la ética de la distribución aleatoria, cuando estaba claro desde el principio que el ensayo no podría aportar respuestas definitivas.

Una mirada a la literatura científica sobre los antidepresivos confirma estas preocupaciones. En la Tabla 3 se ilustra la denominada equivalencia de distintos antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, utilizados también para el tratamiento de la depresión. Al examinar el número de pacientes, la observación de una equivalencia puede muy bien ser, de hecho, equivalente a la existencia de diferencias considerables. ¡En muchos casos está claro que los ensayos de equivalencia ocultan un deseo de no encontrar diferencias!

- 3) Al aumentar la potencia de los fármacos, en ciertas áreas se hace más difícil demostrar la superioridad de uno sobre otro, sin estudiarlos en un número de pacientes tan alto que haga que el ensayo no sea realizable.

Si tomamos una enfermedad con una tasa de mortalidad de cinco por mil, necesitaremos decenas de miles de pacientes para demostrar que un nuevo fármaco es mejor que un tratamiento ya existente. Para obviar las dificultades de esos “mega-ensayos”, una solución ha sido la de combinar varias variables de valoración final. Así por ejemplo, en los pacientes con arteriosclerosis, en vez de evaluar solamente la mortalidad, pueden agruparse las variables de valoración, de manera que se considera conjuntamente la mortalidad, el infarto de miocardio y el ictus. Con un mayor número de episodios, son necesarios menos grupos experimentales.

Este enfoque plantea también problemas éticos, debido al riesgo de producir una información distorsionada o incluso engañosa, que puede afectar negativamente a los pacientes y a los servicios nacionales de salud, cuando las empresas farmacéuticas resaltan los resultados en su publicidad.

Un ejemplo permitirá aclarar este extremo. Recientemente ha despertado un gran interés el Comité de Dirección del estudio CAPRIE<sup>(5)</sup>, un estudio que demostró que el clopidogrel, un antiagregante plaquetar, era superior al ácido acetilsalicílico en la prevención de la morbilidad relacionada con la arteriosclerosis. En este ensayo se utilizó una variable de valoración combinada, como la mencionada antes, y el clopidogrel fue superior al ácido acetilsalicílico



(9.553 y 9.546 pacientes, respectivamente en los dos grupos; 939 y 1.021 episodios;  $p = 0,043$ ).

Aunque esta conclusión no deja lugar a dudas, un análisis más detallado de los resultados plantea dudas considerables respecto al hecho de que se obtuviera una mejoría en el infarto de miocardio con el clopidogrel, mientras que el ácido acetilsalicílico parece haber sido menos activo en los pacientes con arteriopatía periférica. La duda está fundamentada, puesto que estos subgrupos de pacientes en riesgo eran demasiado pequeños para proporcionar una información estadísticamente - y por tanto clínicamente - útil.

Además, si las variables de valoración se agrupan de una manera distinta, los datos estadísticos significativos en cuanto a la presunta diferencia de eficacia entre el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel desaparece (Tabla 4) <sup>(5)</sup>. Así ocurre, por ejemplo, si se incluye la amputación entre las medidas de eficacia, siendo ésta una variable de valoración clínicamente importante en la población de riesgo cardiovascular elevado de este ensayo, que incluía a un subgrupo de pacientes con arteriopatía periférica.

Las consecuencias de este y otros ensayos que agrupan a pacientes y variables de valoración heterogéneos son claras. El riesgo que comportan es que se trate a pacientes con el fármaco que se considera más activo, pero que probablemente no lo sea para algunos de ellos.

Globalmente, estas cuestiones ilustran el papel clave de los comités de ética para garantizar que los pacientes sólo sean incorporados a ensayos en los que los beneficios probables sean superiores a los riesgos. Ello requiere un espíritu de crítica mucho más agresivo, lo cual exige a su vez una reflexión científica más sólida.

Milán, Febrero de 1999

**Tabla 1.**  
**Principios activos y productos distribuidos sin coste por el**  
**Servicio Nacional de Salud de Italia.**

Clase farmacológica	Número de principios activos	Número de envases
Glucósidos cardíacos	1	8
Diuréticos	15	38
Antiarrítmicos	7	17
Bloqueantes betaadrenérgicos	16	53
Antihipertensivos	3	12
Inhibidores de la ECA	18	70
Bloqueantes alfaadrenérgicos	2	15
Inhibidores de receptores de angiotensina II	1	3
Nitratos	4	51
Calcioantagonistas	10	99
Simpaticomiméticos	1	1
Heparina	2	35
Anticoagulantes orales	3	5
Fibrinolíticos	sólo hospitales	
Antiplaquetares	2	14
Hipolipemiantes	4	21
Hipocolesterolemiantes	4	16
<b>Total</b>	93	458

	GISSI-1 (1) ISIS-2 (2)	GISSI-2 (6) ISIS (7) GUSTO-1 (8)	INJECT (3)	GUSTO-3 (9)	COMPASS (4)
Comparación número por grupo	SK/control 14.452/14.447	rPA/SK 44.888/44.420	RETEPLASA/SK 3.004/3.006	RETEPLASA/ALTEPLASA 10.138/4.921	SARUPLASA/SK 1.542/1.547
MUERTE número	1.419/1.787	3.787/3.888	270/285	757/356	88/104
% episodios evitados/1.000 ± DE IC del 95%	9,8/12,4 25,5 ± 3,7 18,3 a 32,7	8,4/8,8 3,2 ± 1,9 -0,5 a 6,8	9,0/9,5 4,9 ± 7,5 -9,7 a 19,6	7,5/7,2 -2,3 ± 4,5 -11,2 a 6,5	5,7/6,7 10,2 ± 8,7 -6,9 a 27,2
ICTUS número	115/112	655/500	37/30	166/88	22/21
% episodios evitados/1.000 ± DE IC del 95%	0,8/0,8 -0,2 ± 1,0 -2,2 a 1,8	1,5/1,1 -3,3 ± 0,76 -4,8 a -1,9	1,2/1,0 -2,3 ± 2,7 -7,6 a 3,0	1,6/1,8 1,5 ± 2,3 -2,9 a 6,0	1,4/1,4 -0,7 ± 4,2 -8,9 a 7,6
MUERTE o ICTUS número	1.491/1.845	4.143/4.180	288/304	800/389	97/116
% episodios evitados/1.000 ± DE IC del 95%	10,3/12,8 24,5 ± 3,8 17,2 a 31,9	9,2/9,4 1,8 ± 1,9 -2,0 a 5,6	9,6/10,1 5,3 ± 7,7 -9,8 a 20,3	7,9/7,9 1,4 ± 4,7 -9,0 a 12,8	6,3/7,5 12,1 ± 9,1 -5,8 a 29,3
HIPÓTESIS	SUPERIORIDAD	SUPERIORIDAD	EQUIVALENCIA (IC < 1%)	SUPERIORIDAD	EQUIVALENCIA (OR < 1,5)

Tabla 3.

Diferencia máxima entre dos antidepresivos que se acepta como una eficacia equivalente en ensayos clínicos controlados.

Autor	Fármaco antidepresivo	Número	$\delta$
Norton <i>et al.</i> , 1984 (10)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	91	44%
Cohn, Wilcox, 1985 (11)	Fluoxetina, imipramina, PLB	166	33%
Domínguez <i>et al.</i> , 1985 (12)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	101	41%
Cassano <i>et al.</i> , 1986 (13)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	481	19%
Lapierre <i>et al.</i> , 1987 (14)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	63	52%
Muijen <i>et al.</i> , 1988 (15)	Fluoxetina, imipramina, PLB	81	47%
Lydiard <i>et al.</i> , 1989 (16)	Fluoxetina, imipramina, PLB	54	57%
Feighner <i>et al.</i> , 1989 (17)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	86	40%
Feighner <i>et al.</i> , 1989 (18)	Fluoxetina, imipramina, PLB	145	34%
March <i>et al.</i> , 1990 (19)	Fluvoxamina, imipramina, PLB	54	63%
Dunbar <i>et al.</i> , 1991 (20)	Paroxetina, imipramina, PLB	717	16%
Shrivastava <i>et al.</i> , 1992 (21)	Paroxetina, imipramina, PLB	120	39%
Doogan y Landgon, 1994 (22)	Sertralina, dotiepina, PLB	308	23%

PLB = placebo

**Tabla 4.**  
**Análisis según intención de tratar. Variables de valoración principales y secundarias.**

<b>Episodios</b>	<b>Grupos de tratamiento</b>	<b>Número de episodios<sup>@</sup></b>	<b>Tasa de episodios/año</b>	<b>Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)</b>	<b>p</b>
Ictus isquémico, IM o muerte vascular (variable de valoración principal)	Clopidogrel (n = 17.636)	939	5,32%	8,7% (0,3%, 16,5%)	0,043
	Ácido acetilsalicílico (n = 17.519)	1.021	5,83%		
Ictus isquémico, IM, amputación o muerte vascular	Clopidogrel (n = 17.594)	979	5,56%	7,6% (-0,8%, 15,3%)	0,076
	Ácido acetilsalicílico (n = 17.482)	1.051	6,01%		
Muerte vascular	Clopidogrel (n = 18.377)	350	1,90%	7,6% (-6,9%, 20,1%)	0,29
	Ácido acetilsalicílico (n = 18.354)	378	2,06%		
Cualquier ictus <sup>+</sup> , IM o muerte por cualquier causa	Clopidogrel (n = 17.622)	1.133	6,43%	7,0% (-0,9%, 14,2%)	0,081
	Ácido acetilsalicílico (n = 17.501)	1.207	6,90%		
Muerte por cualquier causa	Clopidogrel (n = 18.377)	560	3,05%	2,2% (-9,9%, 12,9%)	0,71
	Ácido acetilsalicílico (n = 18.354)	571	3,11%		

tomado del estudio CAPRIE (1996)

n - años/pacientes en riesgo por grupos aislados de episodios.  
 + - incluyendo la hemorragia intracraneal primaria.  
 @ - sólo se consideran los primeros episodios.

## Bibliografía

1. GISSI. "Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction", *Lancet* 1: 397-402, 1986.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. "Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2", *Lancet* 2: 349-60, 1988.
3. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. "Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence", *Lancet* 346: 329-36, 1995.
4. Tebbe U., Michels R., Adgey J., Boland J., Caspi A., Charbonnier B., Windeler J., Barth H., Groves R., Hopkins GR., Fennell W., Betriu A., Ruda M., Mlczoch J. "Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial", *Journal of the American College of Cardiology* 31:487-93, 19985.
5. CAPRIE Steering Committee. "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)", *Lancet* 348: 1329-39, 1996.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. "GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction", *Lancet* 336: 65-71, 1990.
7. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. "ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction", *Lancet* 339: 753-70, 1992.
8. GUSTO Investigators. "An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction", *New England Journal of Medicine* 329: 673-82, 1993.
9. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. "A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction", *New England Journal of Medicine* 337: 1118-23, 1997.
10. Norton KR., Sireling LI., Bhat AV., Rao B., Paykel ES. "A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients", *Journal of Affective Disorders* 7: 297-308, 1984.
11. Cohn JB., Wilcox C. "A comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in patients with major depressive disorder", *Journal of Clinical Psychiatry* 46: 26-31, 1985.
12. Dominguez RA., Goldstein BJ., Jacobson AF., Steinbook RM. "A double-blind placebo-control study of fluvoxamine and imipramine in depression", *Journal of Clinical Psychiatry* 46: 84-7, 1985.

13. Cassano GB, Conti L., Massimetti G., Mengali F., Waekelin JS., Levine J. "Use of a standardized documentation system (BLIPS/BDP) in the conduct of a multicentre international trial comparing fluvoxamine, imipramine and placebo", *Psychopharmacology Bulletin* 22: 52-8, 1986.
14. Lapierre YD. Browne M., Horn E., Oyewumi LK., Sarantidis D., Roberts N., Badoo K., Tessier P. "Treatment of major affective disorder with fluvoxamine", *Journal of Clinical Psychiatry* 48: 65-8, 1987.
15. Muijen M., Roy D., Silverstone T., Mehmet A., Christie M. "A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients", *Acta Psychiatrica Scandinavica* 78(3): 384-90, 1988 Sep.
16. Lydiard RB., Laird LK., Morton WA Jr., Steele TE., Kellner C., Laraia MT., Ballenger JC. "Fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of depressed outpatients: effects on depression", *Psychopharmacology Bulletin* 25(1): 68-70, 1989.
17. Feighner JP., Boyer WF., Meredith CH., Hendrickson GG. "A placebo-controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression", *International Clinical Psychopharmacology* 4: 239-44, 1989.
18. Feighner JP., Pambakian R., Fowler RC., Boyer WF., D'Amico MF. "A comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in patients with moderate to severe depression", *Psychopharmacology Bulletin* 25: 219-21, 1989.
19. March JS., Kobak KA., Jefferson JW., Mazza J., Greist JH. "A double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression", *Journal of Clinical Psychiatry* 51: 200-2, 1990.
20. Dunbar GC., Cohn JB., Fabre LF., Feighner JP., Fieve RR., Mendels J., Shrivastava RK. "A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients", *British Journal of Psychiatry* 159: 394-8, 1991.
21. Shrivastava RK., Shrivastava SH., Overweg N., Blumhardt CL. "A double-blind comparison of paroxetine, imipramine, and placebo in major depression", *Journal of Clinical Psychiatry* 53 Suppl: 48-51, 1992
22. Doogan DP., Langdon CJ. "A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice", *International Clinical Psychopharmacology* 9(2): 95-100, 1994

# ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Solomon R. Benatar



Quiero empezar haciendo referencia a lo que ha afirmado el Dr. Garattini esta mañana. Él ha señalado cómo el mundo de la medicina en el que trabajamos está lleno de una enorme cantidad de actividad inútil. Naturalmente no todo lo que es considerado inútil lo es necesariamente; es posible que tenga algún valor pero hay una gran cantidad de actividad que no produce necesariamente lo que esperamos que produzca en medicina, y que ciertamente no se traduce en una mejora de la salud. Volveré sobre este tema más tarde.

El Dr. Garattini ha indicado también que hay 150 comités de ética en Italia. Todo aquél que haya trabajado en un comité de ética sabe lo complicada que es esta tarea. La labor de los miembros del comité va más allá de la lectura de los protocolos y de intentar evaluarlos, e incluye debates en el seno del comité para garantizar que todos los miembros comprendan de qué se trata, lo que significa formar parte de un comité de ética, las responsabilidades que implica y el papel que desempeña el comité.

En Sudáfrica, hasta hace unos 10 años, nuestros comités de ética para la evaluación de los ensayos clínicos en el ser humano eran muy rudimentarios. No se habían establecido unas normas sobre la forma en que debían estructurarse los comités, cómo debían actuar, cuáles debían ser las expectativas de los miembros del comité y cómo podían aplicarse las normas internacionales en contextos diferentes. A comienzos de los años noventa, el Medical Research Council de Sudáfrica decidió elaborar unas directrices detalladas para los comités de ética. Anteriormente había establecido dos series de directrices, en una primera y una segunda edición, pero éstas no habían sido exhaustivas.

Dado que no queríamos “reinventar la rueda” y redactar unas directrices específicas para Sudáfrica, examinamos los documentos elaborados por el Royal College of Physicians de Londres sobre los principios éticos para los comités de ética y las directrices internacionales para la investigación médica producidas por el Council for the International Organization of Medical Sciences en Ginebra (CIOMS), una organización afiliada a la Organización Mundial de la Salud. Obtuvimos el permiso de ambos organismos para utilizar sus respectivos documentos como base para una versión sudafricana que incluyera todas las características locales específicas necesarias para nuestra propia sociedad. De esta forma, esperábamos elaborar un documento que pudiera hacer posible que los comités de ética de nuestras diversas universidades y de todo el país reflexionaran con mayor profundidad acerca de lo que

estaban haciendo y dispusieran de unos principios rectores que les pudieran permitir abordar una serie de cuestiones complejas. Fue así como elaboramos el folleto que contiene las directrices sobre la ética de la investigación médica del Medical Research Council, en cuya primera página se reconoce que se basan ampliamente en el *Journal of the Royal College of Physicians* y en el documento del CIOMS.

El documento del CIOMS se encontraba tan sólo en una versión preliminar en ese momento, y posteriormente se publicó, en 1993, con el título *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (Directrices Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos<sup>9</sup>). Tanto el documento de Sudáfrica como las directrices del CIOMS están siendo revisados en la actualidad para elaborar una nueva versión. Espero desempeñar en ella un papel más importante, puesto que algunas de las cuestiones que deseo introducir reforzarán la ética de la investigación en un documento que debe constituir un potente elemento de conciencia para garantizar que los intereses de la industria farmacéutica y de los médicos que son conducidos cada vez más a una forma consumista de medicina, no lleguen a ser tan poderosos que abusen de personas vulnerables.

Puede afirmarse que los ensayos clínicos han pasado a ser de por sí una importante industria. En un reciente artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* de 7 de enero de 1999, se señalaba que el gasto en medicamentos ha aumentado con mayor rapidez que el gasto en cualquier otro elemento de la medicina. En 1997, el gasto en medicamentos aumentó en un 14%. Es el componente del gasto de asistencia sanitaria que presenta un crecimiento más rápido. Los intereses que tienen las empresas farmacéuticas en la venta de fármacos van más allá de la pequeña proporción de las personas del mundo que están enfermas y alcanzan también a quienes están bien y esperan poder evitar la enfermedad en el futuro. Así pues, la búsqueda de medicamentos que permitan prevenir algo en el futuro y el hacer que las personas tomen estas medicaciones durante toda la vida, constituye una industria enorme y poderosa, con una gran influencia en la práctica de la medicina.

En Sudáfrica, nuestro Medical Research Council, que es el principal organismo de financiación de la investigación médica, y nuestras facultades de medicina, disponía hace unos pocos años de un presupuesto de unos 60 millones de rands sudafricanos. La industria farmacéutica dedicaba aproximada-

mente cuatro veces esta cantidad a la investigación en el país. Así pues, los investigadores podían acudir a las empresas farmacéuticas para obtener fondos para la investigación con mucha más facilidad y con muchos más beneficios para sí mismos, que a través de las fuentes formales de financiación como el Medical Research Council. Es claro, pues, el poder que pueden tener las empresas para controlar la medicina, controlar a los médicos y dirigir la medicina a los consumidores. El interés por el beneficio implica un planteamiento en el que se valora la producción de fármacos que ofrecen tan sólo un beneficio marginal respecto a los fármacos ya existentes, en vez de intentar desarrollar nuevos medicamentos para enfermedades frecuentes y graves.

Consideremos por ejemplo el hecho de que dos millones de personas fallecen cada año por el paludismo. El noventa por ciento de estas muertes se produce en África. El noventa por ciento de las muertes de África se da en niños de menos de cinco años de edad, y la mayoría de ellas se produce en las primeras 48 horas de vida. Ninguna compañía farmacéutica del mundo está interesada en desarrollar un medicamento antipalúdico para el tratamiento de estos niños. Con el descubrimiento de la artemasina, que es un antiguo medicamento chino que se ha utilizado durante 2.000 años para tratar la fiebre, la Organización Mundial de la Salud, en colaboración con una empresa química privada, está elaborando supositorios para administrar este fármaco a los niños de áreas rurales de África. No requerirá ninguna inyección; no hará necesario el uso de un frigorífico; no exigirá una administración oral o intravenosa en niños con vómitos, y se va a producir a un coste de 17 centavos por supositorio. Sin embargo, ninguna compañía farmacéutica está interesada en ello, puesto que no hay un beneficio.

Voy a pasar ahora a mi presentación formal. Lo que he dicho hasta ahora ha sido una explicación improvisada, motivada por los comentarios que se han hecho hoy aquí y ha sido solamente preliminar.

Empezaré mi presentación de hoy con un recordatorio de la historia de la investigación médica no ética, puesto que no debemos olvidar el pasado. Los registros de esta investigación realizada en el ser humano no sólo en Alemania, sino también en Estados Unidos, el Reino Unido y en todas partes, nos han proporcionado unas enseñanzas éticas aleccionadoras. Dado que la historia tiene tendencia a repetirse, el conocimiento y el análisis de la investigación no ética debe formar parte de la formación de los científicos.

Los fraudes, los conflictos de intereses en la investigación médica y la forma en que se investigan las acusaciones están siendo también cada vez más problemáticos.<sup>1</sup> Quisiera llamar su atención concretamente respecto a un reciente artículo sobre este tema aparecido en *Nature*<sup>2</sup> y sobre el libro de Kevles dedicado al caso de Baltimore.<sup>3</sup>

Mi presentación no entrará en profundidad en el tema de la investigación no ética en el ser humano, ni en el fraude científico, pero quisiera comentar ambas cuestiones durante la discusión posterior. Baste decir que la regulación de la investigación y la responsabilidad de los investigadores continúan siendo objeto de un amplio e intenso debate.<sup>4-8</sup>

Las consideraciones sobre la ética y la integridad científica son también relevantes para algunos debates recientes sobre el consentimiento informado y sobre los estudios de transmisión del VIH, que han planteado cuestiones importantes respecto a la investigación en los países en desarrollo y respecto a la aplicación de las Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos (CIOMS, 1993).<sup>8</sup>

Quisiera resaltar también al inicio de nuestro debate que debemos conocer el marco de referencia en el que pensamos y vivimos.<sup>9</sup> Nuestros puntos de vista del mundo occidental, en el que se están produciendo estos debates, se caracterizan por un enfoque biomédico de la enfermedad y por un enfoque neoliberal de la economía y el comercio. Estas fuerzas influyen de manera muy potente en el mundo y deben tenerse en cuenta al evaluar la “cara oscura del progreso durante el siglo XX”.<sup>10</sup>

## Nuestro mundo moderno

Quisiera sugerir que debemos situar nuestros debates en el contexto del mundo en el que vivimos a finales del siglo XX: un mundo caracterizado por un incremento de las diferencias económicas y sanitarias entre ricos y pobres - dentro de un mismo país y entre distintos países -, por una industria del armamento masiva, muchas guerras, un exceso de conflictos humanos, un sufrimiento de causa social, el desplazamiento de millones de personas de sus hogares y culturas que son vitales para el mantenimiento del respeto por sí mismos, y nuevas epidemias de enfermedades infecciosas. Debemos asegurarnos, pues, de que nuestras reflexiones no se ven limitadas por una perspectiva estrecha respecto a estos complejos problemas.<sup>10,11</sup>

A comienzos de este siglo la proporción entre el 20% más rico de la población y el 20% más pobre era de 9:1. En 1960 esta proporción se había ampliado hasta 30:1; en 1990 llegaba a 60:1 y en 1997 a más de 70:1. Alrededor de 1.300 millones de personas viven en la pobreza absoluta - mucho más que en ninguna época anterior -, pasan hambre, sufren innecesariamente y mueren de forma prematura. ¿Sabemos cómo ven el mundo quienes viven en la miseria? ¿Tenemos una perspectiva respecto a cómo es contemplada la práctica de la medicina moderna y cómo somos vistos nosotros como investigadores de élite? Las desigualdades a nivel global son paralelas a las disparidades engendradas por el apartheid en Sudáfrica. El mundo se horrorizó, con razón, por la explotación que se producía en ese país. Pero Sudáfrica es un microcosmos del mundo, y las mismas fuerzas de explotación que crearon amplias diferencias económicas en ese país actúan también en un ámbito global.

Los académicos de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* han defendido acertadamente que la salud global y el sida sean contemplados en el contexto de la economía política global y de su ideología de explotación.<sup>12</sup> Un sistema que ha polarizado a la gente de manera tan profunda, les ha proporcionado tan sólo beneficios marginales de progreso y les ha condenado a unas condiciones de vida terribles, sin acceso a agua limpia, con unas condiciones higiénicas insuficientes y con acceso tan sólo a unos servicios de salud rudimentarios, ha permitido que surgieran y florecieran enfermedades como la del VIH/sida. La deuda del tercer mundo y los procesos a través de los cuales se ha creado y mantenido son factores de una importancia crucial en el mantenimiento de estas vidas empobrecidas. Si estos expertos tienen razón al relacionar la economía política global con el surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas, es posible que en el futuro surjan otras enfermedades temibles. Debe tenerse en cuenta este hecho al observar las prisas de los científicos de países desarrollados por estudiar nuevos fármacos para el sida y por producir una vacuna para esta enfermedad. Disponemos de los medios para tratar la tuberculosis y para eliminar el sarampión, pero estas enfermedades continúan aumentando. El hecho de disponer de una vacuna para el VIH no eliminará el sida y no reducirá siquiera la magnitud del problema si la utilizamos de una manera tan ineficaz como estamos haciendo con el tratamiento antituberculoso y con la vacuna para el sarampión. En la salud interviene algo más que los medicamentos y la ciencia.

## **Necesidad de algo más que la ciencia : un perfil superior para la ética**

La ciencia es necesaria para el progreso humano, pero no es suficiente por sí sola para garantizar que la sociedad humana prospere. Los avances científicos deben continuar y la ciencia debe recibir el máximo apoyo. También es preciso tener en cuenta que la ciencia por sí sola no resolverá el problema de las enfermedades infecciosas y otras causas de una mala salud. Es esencial prestar atención a las cuestiones más amplias a las que he hecho referencia.

La ética ha recibido tan sólo una mínima atención en Sudáfrica y en muchos países en desarrollo. No se han dedicado recursos a desarrollar el conocimiento especializado y la infraestructura que son necesarias para evaluar los problemas éticos, para formar a los médicos e investigadores y para facilitar el desarrollo de políticas públicas justificables. Para poder comprender, fomentar y hacer avanzar la ciencia, son necesarias una formación y una pericia científica. Para comprender y abordar los dilemas éticos es necesario un grado de formación similar. Este campo académico y su aplicación práctica no pueden ser abordados de manera adecuada por personas cuya perspectiva se ve limitada por la carencia de una formación formal y que sólo disponen de un conocimiento superficial de las complejidades del tema.

## **Comités de ética de investigación: una breve revisión de sus funciones**

### a) Mérito científico

Al evaluar los protocolos de investigación, el *mérito científico* es el primer aspecto que debemos evaluar. En este punto, el interés se centra en el diseño del estudio, la metodología y el análisis, tal como ha descrito el Profesor Garattini.

### b) Mérito ético

La evaluación del mérito científico debe ir seguida de una evaluación rigurosa del *mérito ético* del programa que se pretende llevar a cabo. Básicamente, este aspecto se centra en la protección de la dignidad de los individuos incluidos en la investigación. Debe tenerse en cuenta que en cualquier investigación existe la posibilidad de una explotación y que ésta debe ser evitada. En una situación ideal los investigadores se centrarían en el rendimiento interno de la

investigación - el avance del conocimiento y la verdad -. Aunque la búsqueda de rendimientos externos como el dinero y la fama no puede evitarse, un énfasis excesivo en estos aspectos debiera contrarrestarse prestando una cuidadosa atención al cumplimiento de las normas y a la responsabilidad.

Los comités de ética pueden tener varias funciones: *revisión, formación y auditoría*

La *revisión* de los protocolos éticos constituye una tarea bien desarrollada y aplicada, a la que se dedica la mayor parte de la atención. La revisión/evaluación ética de los protocolos debe abordar varias cuestiones:

- (i) evaluación de la relación *riesgo/beneficio* de la investigación
- (ii) evaluación del grado de *equidad* en la distribución de los beneficios y las cargas
- (iii) evaluación de si se ha proporcionado a los participantes una *información* adecuada
- (iv) comprobación de que se ha prestado atención a la protección de diversas *libertades*:  
libertad de consentimiento  
libertad de abandono (sin perjuicio para la salud) y  
libertad de publicación
- (v) revisión de los aspectos de *pago* a los sujetos de la investigación (debe evitarse un pago excesivo que pueda llegar a ser una coerción o que pueda motivar la asunción de riesgos excesivos al participar en el estudio)
- (vi) *garantía de que se ha previsto la compensación* a los individuos participantes en la investigación (por parte de los patrocinadores de ésta) ante cualquier daño que pueda causar el estudio de investigación
- (vii) *búsqueda y eliminación de los posibles conflictos de intereses*

Estos conflictos, a nivel individual, incluyen el conflicto entre la función del clínico (que debe interesarse solamente por el bienestar de los pacientes) y la función del investigador (cuyo principal interés es el avance del conocimiento), en especial si el evaluador es también el investigador. A nivel tanto individual como de los centros de investigación, es necesario que se conozcan los patrocinadores, las luchas de poder, los secretos y el interés por la fama que puedan perjudicar a los sujetos de la investigación en beneficio de los investigadores o los centros.

(viii) *confidencialidad* y los medios de *difusión de los datos*, son aspectos que requieren también un examen cuidadoso.

La función de revisión de los comités de ética debe ser completada con otras dos funciones que no están bien desarrolladas ni se aplican suficientemente, y que deberán ampliarse como apoyo de la función de revisión:

La *formación* de los investigadores. Los investigadores deben tener una formación amplia, que incluya una perspectiva de la ética de investigación y de las responsabilidades de los científicos. Estas consideraciones han sido claramente expresadas en la publicación *On being a scientist* (¿Qué es ser un científico?) de la National Academy of Sciences de Estados Unidos.<sup>13</sup>

La *auditoría* de la forma en que se aplica la ética de investigación. Puede argumentarse también que los comités de ética tienen la responsabilidad de auditar cuestiones como la forma en que los investigadores obtienen, en la práctica, el consentimiento informado. ¡Si no se hace así, no hay forma de saber que lo que los investigadores afirman que harán se hace realmente!

## Ética de la investigación en países en desarrollo

Hay varias consideraciones que deben tenerse en cuenta en lo relativo a la investigación en países en desarrollo:

- la *gran carga de enfermedad* (especialmente de enfermedades infecciosas)
- la amplitud y profundidad de la *pobreza*
- el nivel de *analfabetismo*
- la *falta de autonomía* de los pobres en sus vidas personales y comunitarias
- la *carencia de una infraestructura que permita revisar la investigación y la ética de ésta*
- la *distancia entre los conocimientos y motivaciones* de los patrocinadores /investigadores externos y de los centros/investigadores locales y las *expectativas de los investigadores/pacientes locales*.
- la *necesidad de mejorar las vidas* de las personas vulnerables y desfavorecidas



- la necesidad de *garantizar que cuando se realiza una investigación en individuos vulnerables, éstos y otras personas de comunidades pobres puedan tener acceso a los resultados beneficiosos*
- la necesidad de evitar la *explotación* mediante la propiedad selectiva de los datos y de su uso, incluyendo el problema de los derechos de propiedad intelectual.

En los últimos años, la ética de la investigación ha abordado algunas cuestiones clave. La primera de ellas es la de si el consentimiento informado es siempre necesario y cómo debe obtenerse. La segunda se refiere al uso de placebos. Ambos temas han tenido especial importancia en la investigación realizada en países en desarrollo y han planteado la cuestión de si directrices como la Declaración de Helsinki o las directrices del CIOMS pueden interpretarse de manera universal o es necesario introducir en su aplicación modificaciones motivadas por el contexto.

Por lo que respecta al consentimiento informado:

(i) En general se acepta que siempre es necesario, excepto en circunstancias muy especiales en las que pueden aportarse razones claras y se aplica legítimamente una alternativa aceptable.

(ii) También es necesario considerar los *distintos conceptos de lo que significa estar enfermo* y lo que cabe esperar de aquéllos a los que se pide ayuda.

(iii) De igual modo, es preciso considerar *la forma en la que los africanos y los miembros de otras comunidades se ven a sí mismos* como individuos que forman parte de sus comunidades (con la debida consideración de la heterogeneidad dentro de los países y las fronteras cambiantes entre distintas percepciones culturales del propio ser).

Estas consideraciones tienen importancia para el consentimiento informado y la forma en que es mejor obtenerlo, con el debido respeto para las personas tal como ellas mismas se contemplan, al tiempo que se intenta dotarlas de una mayor autonomía. Es necesario, pues, un especial cuidado al obtener el consentimiento informado cuando existen diferencias culturales y de lenguaje que separan a los investigadores de los sujetos de la investigación.

En algunos debates recientes sobre estudios de la transmisión del VIH en Tailandia y Sudáfrica, se han planteado dudas respecto al uso de placebos y el grado en que puede utilizarse una claridad absoluta para establecer exacta-

mente lo que es ético en investigación utilizando unas directrices como la Declaración de Helsinki. En respuesta a estas cuestiones, debe señalarse que se han utilizado unas prescripciones éticas algo dogmáticas y que se han empleado también analogías inadecuadas - por ejemplo al comparar los investigadores de Tuskegee y sus respectivos comités de ética -. Estas analogías superficiales e inexactas introducen una grave injusticia en el proceso de revisión, ponen en entredicho las intenciones de los investigadores y no tienen en cuenta las implicaciones de estos estudios respecto a las poblaciones locales.<sup>14</sup>

También sería simplista pensar que la legitimidad del uso de una rama de placebo en un ensayo puede determinarse mediante tan sólo una regla general, o considerar que toda la ética de la investigación puede deducirse de directrices como la declaración de Helsinki. Las directrices no pretenden cubrir todas las circunstancias posibles y, como las leyes y las constituciones, requieren una interpretación.

Así pues, no puede darse por supuesto que una determinada pauta de medicación, que se considera el mejor tratamiento estándar en una determinada situación, es necesariamente la mejor en otra situación distinta. Para determinar si una determinada pauta de medicación puede considerarse el mejor tratamiento o si es ético utilizar una rama de placebo será preciso basarse en cuestiones como las siguientes: (i) la importancia de las pruebas existentes respecto a que un tratamiento es superior, (ii) la posibilidad de extrapolar los resultados de un tratamiento farmacológico de un contexto a otro, (iii) el que los fármacos puedan administrarse de manera segura en un medio radicalmente diferente, (iv) el que el estudio se realice o no fundamentalmente para proporcionar un beneficio a la población local y cuál sea el diseño de estudio que permita alcanzar mejor este objetivo, y (v) las implicaciones que puede tener el resultado del estudio para la posterior aplicación de una política nacional que ponga el nuevo tratamiento a disposición de la comunidad.<sup>14</sup>

Así por ejemplo, en los estudios de transmisión del VIH, debería haberse utilizado la mejor pauta farmacológica “demostrada” durante 14 días antes del parto, durante el parto y al recién nacido durante cuatro semanas, sin utilizar lactancia materna, y esta combinación es casi imposible para la mayor parte de las mujeres de países en desarrollo que acuden tan sólo unas semanas antes del parto y cuyos hijos se verían sometidos a un riesgo considerable sin la lactancia materna. El empleo de un placebo en esta situación puede estar justificado,

en especial si se tiene en cuenta que el tratamiento estándar no sería una opción factible, dado su coste.

Si se insiste en utilizar la mejor pauta de medicación estándar disponible, también puede plantearse legítimamente por qué la ética sólo tiene en cuenta el mejor tratamiento farmacológico existente. ¿Por qué no incluir las mejores instalaciones hospitalarias y la mejor asistencia médica y de enfermería posible? Si no se tiene en cuenta el coste en cuanto a los medicamentos, ¿por qué debe tenerse en cuenta para otros aspectos del tratamiento?

Yo sugiero que, en ocasiones, puede haber buenas razones para estructurar los estudios de manera distinta en contextos diferentes, sin que por ello deba acusarse a los investigadores de un relativismo moral. Un punto de vista dogmático o imperialista puede dificultar el acceso al hecho de que con frecuencia son las consideraciones éticas las que exigen que los estudios se estructuren de manera diferente. Alcanzar una universalidad en las normas éticas requiere una reflexión sobre lo que constituye el mejor interés de los sujetos y lo que distingue a las concepciones realmente universales de las imperialistas.

También es necesario garantizar que la investigación y la aportación externa producirán un beneficio significativo a los sujetos de la investigación y a sus comunidades. Además, está justificado argumentar que teniendo en cuenta los antecedentes de explotación y, de hecho, su aplicación continuada, los investigadores externos tienen la obligación de garantizar una utilidad para la comunidad en la que se realizará el estudio y de utilizar el proceso de la investigación para dotar de autonomía a los investigadores locales y a los participantes en la investigación, para que sean más independientes.

## Conclusiones

El progreso científico y moral requiere lo siguiente:

- la capacidad de ser escéptico respecto al estado actual del conocimiento, el método y los dogmas
- la voluntad de plantear cuestiones críticas sobre cualquier tema y el conocimiento del marco de referencia de la propia reflexión (en nuestro caso, un modo de pensar caracterizado por *un enfoque biomédico de la enfermedad y un enfoque neoliberal de la economía y el comercio*)

- la humildad necesaria para reconocer que las propias perspectivas no son necesariamente correctas o mejores que las de los demás

La voluntad de debatir las diferencias con una actitud abierta e intelectual constituye una característica esencial de cualquier aproximación ética racional. El debate sobre estas cuestiones no puede realizarse solamente en el seno de los países industrializados y debe incluir a miembros de países en desarrollo.

### Algunas referencias bibliográficas seleccionadas

1. Spece R G, Shimm D S, Buchanan A E. (eds) *Conflicts of interest in clinical practice and research*. OUP. 1996.
2. "Science comes to terms with the lessons for fraud", *Nature*. 1999. 398. 13-17.
3. Kevles D J. *The Baltimore case*. W Norton and Co. 1998.
4. "Monitoring research ethical committees", *Brit. Med. J.* 1990; 300:61-62.
5. "Ethics committees: time to experiment with standards", *Annals of Internal Medicine*. 1994. 120:335-338.
6. Sniderman A D. "The governance of clinical trials", *The Lancet*. 1996; 347: 1387-88.
7. *Guidelines for the ethics of medical research*. S A Medical Research Council. 1993.
8. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research on Humans*. CIOMS. Ginebra 1993.
9. Smart N. *World News Views: cross cultural explorations of human beliefs*. 2ª ed. Prentice Hall. New Jersey. 1995.
10. Hobsbawm E. *The Age of Extremes*. Pantheon Books. Nueva York. 1994.
11. Benatar S R. "Global disparities in health and human rights: a critical commentary", *American Journal of Public Health*. 1998; 88:295-300.
12. Lee K, Zwi A B. "A global political economy approach to AIDS: ideology, interests and implications", *New Political Economy* 1996; 1. 355-373.
13. *On being a scientist*. U S National Academy of Sciences.
14. Benatar S R. "Imperialism, research ethics and global health", *Journal of Medical Ethics*. 1998; 24:221-22.

# DISCUSIÓN

**Carles Vallvé.** Me permito tomar la palabra en primer lugar porque, dentro de este grupo de población, creo que pertenezco al 25% más rico, al menos en años. Esta mañana se nos han presentado dos opciones, una propuesta por el profesor Garattini, según la cual la investigación clínica debe seguir los estándares éticos más elevados posibles a fin de defender la integridad de los pacientes que se incluyen en un ensayo clínico. El profesor Benatar también nos ha expuesto algo muy interesante. Ha recogido unas ideas, si no me equivoco, de Robert Levine, sobre el médico que trata al paciente y el médico científico responsable de la pureza de los métodos que aplicamos en el desarrollo clínico. Estas ideas, con dos médicos responsables de un ensayo clínico, realmente, no son practicable, pero se han visto reflejadas en lo que son hoy los comités éticos de investigación clínica.

El profesor Garattini también ha solicitado o ha propuesto que el comité ético de investigación clínica sea el elemento, la válvula de seguridad, de todas las acciones de tipo experimental que se efectúen en el ser humano.

Después de esta introducción, y con ánimo un poco provocativo, ya que es seguro que en esta mesa hay compañeros que tienen mucha mayor experiencia que yo en las tareas de los comités éticos, quiero exponer que, en mi opinión, los comités éticos han fracasado globalmente en su misión. Los comités éticos defienden sólo parcialmente al paciente. Los comités éticos defienden fundamentalmente los intereses de los grupos de médicos y los intereses de las instituciones a las que sirven. No disponemos, que yo sepa de comités éticos independientes. Sólo disponemos de comités éticos que están integrados en instituciones, las cuales están vinculadas a la industria farmacéutica, y las cuales pertenecen a un mundo económico de una trascendencia importantísima, como también ha indicado el profesor Benatar.

De acuerdo con los últimos informes de que se dispone, el fracaso de los comités éticos creo que se ha puesto de evidencia sobre todo en Estados Unidos. En Estados Unidos no existen 600 comités, lo que en comparación con España o Italia es lo que correspondería según su población, sino que existen 2000 comités éticos de investigación clínica. Y se ha denunciado, por oficinas gubernamentales, que estos comités son capaces de tomar decisiones sobre protocolos complejos en dos minutos. Estos comités son capaces de revisar en una sola sesión 200 protocolos y son capaces de analizar cada año hasta 2.000 protocolos. Ésta no es la situación que existe en España, pero también es cier-

to que en España la carga del análisis científico de los protocolos en grandes centros hospitalarios recae sobre una o dos personas como máximo, con medios insuficientes y sometidos a la gran presión que, por regla general, representa el que los presidentes de estos comités sean los propios directores de los centros hospitalarios. Yo creo que también son responsables de la situación actual de la investigación clínica los médicos, los directores de los hospitales, las autoridades sanitarias... No me quiero extender en una jeremiada, pero creo que todos estos problemas se deben poner en la superficie, se deben manifestar con el objetivo de ir mejorando nuestras actuaciones desde el punto de vista ético y desde el punto de vista científico en el campo de la investigación clínica.

**Fernando García Alonso.** Me parece difícil afirmar que los comités éticos han fracasado, como me parece difícil decir que han triunfado, porque que yo sepa, y esto es algo que se ha dicho, están sin evaluar. Esto sería el primer punto: los comités éticos están sin evaluar; no hay más que opiniones sobre ellos. Pero a mí me parece que, en España por ejemplo, por circunscribirnos a un sitio concreto que conocemos, no creo que sea aceptable decir que los comités han fracasado. Es cierto que no tenemos comités éticos independientes en el sentido en el que el Dr. Vallvé lo plantea. Sería necesaria una comunidad ideal de argumentación, utópica, descrita por muchos filósofos, que queda muy bien para poner en un libro, pero que de nuevo es irrealizable en la práctica.

Los comités que funcionan en nuestros hospitales, desde mi punto de vista, en los últimos 10 años, han mejorado su funcionamiento de forma espectacular y yo diría que, comparando la calidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva metodológica y ética, que hacíamos hace 10 años, con los que hacemos ahora, que yo creo que quizás sea el único *output* que podríamos medir, la situación, sin ser maravillosa, es razonable.

En principio, mi planteamiento es que, en España, el tema de los ensayos clínicos tiene muchos problemas, los comités éticos tienen que mejorar. Veo sano que se saque a la superficie y se discuta, pero no me parece, en el orden de prioridad de problemas que podríamos tener, uno de los más importantes. Me parece que hay una buena concienciación, hay buenos profesionales y ahora, además, estaríamos en el proceso de hacer lo mismo que en Italia. Es decir, la idea es que en España el próximo año hiciéramos un trabajo de descentralización (en menos de un año podríamos hacerlo), de forma que las decisiones

sobre los ensayos clínicos fueran tomadas únicamente por los comités, sin que fuera necesario ningún refrendo de la autoridad sanitaria. Este grado máximo de maduración, desde mi punto de vista, estamos en el momento ahora de hacerlo, aunque me interesaría mucho conocer la opinión de otras personas respecto a si creen que esto sería peligroso o no.

**Xavier Carné.** Yo, tras las exposiciones de esta mañana, en las que se han puesto sobre la mesa elementos muy críticos del sistema de investigación clínica, tal y como lo tenemos en Occidente y, en concreto, en España, comparto muchas de las inquietudes que se han expuesto, pero mi máxima obsesión es aportar algo para cambiar la situación. En este sentido, primero, comparto bastante las ideas que ha expresado el Dr. García Alonso, en el sentido de que es importante revisar el funcionamiento de los comités, pero yo me atrevería a decir que no es lo más importante, en este momento, tras el panorama expuesto. Para mí, un elemento muy importante que ignoramos es que, como ha expuesto el profesor Garattini muy bien, el 90% de los ensayos clínicos en nuestras comunidades del Sur de Europa, o más, están promovidos por la industria farmacéutica.

El ensayo clínico aleatorizado, - creo que en esto está todo el mundo de acuerdo -, es el mejor método de investigación clínica que existe, el más robusto, el más resistente a sesgos.

En España no existen instituciones como puede ser en Italia el Instituto Mario Negri, en Francia el INSERM, en Estados Unidos el National Institute of Health, en el Reino Unido el Medical Research Council, que son institutos o grupos independientes, públicos, o independientes de la industria farmacéutica, que promueven sus propios estudios clínicos en situaciones en las que no hay interés económico posible. Esta laguna, que en algunos países está parcialmente cubierta, en nuestro país es un desierto. No podemos permitirlo. La comunidad ha de hacer algo para no dejar la mejor herramienta metodológica en manos de la industria que, además, para más inri, la complica mediante los procedimientos normalizados de trabajo, las buenas prácticas clínicas, etcétera. La complica de tal manera que, para un grupo independiente es casi imposible poder conseguir el estándar de calidad, con las revisiones oportunas y los controles oportunos, que se exige hoy en día.



Por tanto, para mí, la máxima prioridad en este campo es desarrollar algún sistema de promoción, de realización y de llevar a cabo ensayos clínicos desde la perspectiva independiente de la industria, sin ánimo de lucro. Ésta es una asignatura pendiente muy importante en nuestro país, que creo que debe afrontarse como en muchos otros países de nuestro entorno.

**Ramón Bayés.** En la línea de lo que ha dicho el Dr. Carné, me gustaría señalar que, posiblemente, debería existir una fase previa de investigación y de debate para establecer la prioridad de los problemas de salud que, con independencia de las ganancias o pérdidas económicas que su solución pudiera proporcionar, son de vital importancia para cada comunidad. ¿Cuáles de estos problemas no aborda la industria farmacéutica a los que sin embargo es necesario aportar una respuesta porque afectan a la integridad o a la supervivencia de algunos miembros de la comunidad? ¿Quién – y con qué medios- debe ocuparse de encontrar una solución?

**Fernando de Andrés.** Es también en la misma línea. A mí me parece que, independientemente de que los estándares científicos de la investigación que se hace puedan mejorar y deban mejorar, y de que haya que hacer lo posible para que mejoren, el problema de base desde el punto de vista de la comunidad es qué investigación se hace, o sea, cuáles son las preguntas que nos hacemos cuando investigamos. A mí me parece que la presión para hacernos preguntas, a veces está equivocada.

Voy a referirme al problema del tratamiento del sida, que ha sido suscitado antes por el profesor Benatar. Hace diez años o algo por el estilo teníamos un solo fármaco que era el AZT, que había que utilizar de por vida, pero la vida era pequeña, porque se utilizaba en enfermos que iban a morir enseguida. Ahora tenemos que utilizar por lo menos tres fármacos mucho más caros, de por vida también, con la diferencia de que ahora los pacientes viven mucho más, gracias a Dios. Es curioso que la industria farmacéutica esté buscando más y más nuevos fármacos para tratar el sida. En cambio, a lo mejor la solución era precisamente conseguir una vacuna. Naturalmente, si tuviésemos una vacuna, como tuvimos en su día para la viruela, no serían de utilidad los fármacos que matan al virus del sida. Es sintomático que la vacuna para el virus del sida esté siendo desarrollada en el país del profesor Benatar por organismos públicos y no por la industria privada.

**Victoria Camps.** Resumiendo lo dicho en las intervenciones anteriores, me gustaría hacer dos observaciones. Se ha hablado de los comités éticos y creo que ese es un tema general que vale la pena tratarlo un poco para entrar luego en temas más concretos. A la luz de lo que se ha dicho esta mañana, desde la bioética, yo no diría que los comités éticos hayan sido un fracaso. Yo creo que el comité ético ha representado un paso importante, que ha habido un progreso en los comités, que ha habido sobre todo una concienciación de diferentes sectores con respecto sobre todo a un principio fundamental, que es tener en cuenta que la ciencia y la ética no son dos cosas distintas, sino que hacer un buen proyecto, un buen protocolo científico es uno de los primeros requisitos éticos. Y el otro punto es tener en cuenta que el paciente es una persona, que tiene una autonomía, que tiene una libertad, y que por lo tanto hay que solicitar su consentimiento y dar por supuesto que tiene una dignidad.

Pero también creo que hay una asignatura pendiente dentro de los comités éticos que es la de la justicia: la justicia distributiva dentro de una determinada sociedad, de un determinado país. El tema tiene que ver con el de la independencia de los comités de que hablaba el Dr. Carné. Es decir, mientras no haya comités independientes es muy difícil que la presión económica de la industria, que es la que se beneficia más de los ensayos, se pueda compatibilizar con el principio de justicia. Por otra parte quería insistir en la cuestión que me parece que los doctores De Andrés y Bayés han planteado: que lo importante es qué investigación se hace. Es decir, si se hace una investigación al servicio de la comunidad, realmente, lo cual tiene que ver mucho con una de las primeras cuestiones que ha planteado el profesor Garattini cuando ha dicho: “se hace mucha investigación inútil.” Los comités no se meten en esta cuestión, en si la investigación es útil o es inútil, sólo observan que el ensayo tiene un interés puramente comercial, pero nada más. No hay ahí un juicio que tenga consecuencias para aceptar o no aceptar un determinado ensayo. Finalmente, conectada con esta cuestión de la justicia distributiva a nivel internacional, yo quería plantearle una cuestión al profesor Benatar. Él ha hablado mucho de las desigualdades respecto a los dos mundos, y yo quería recordar aquí una cosa que dijo Bertol Brecht, una frase que se ha citado mucho: “primero hay que comer y luego hablar de moral”. Teniendo en cuenta esto, me gustaría que el profesor Benatar nos dijera cómo se puede aplicar esta frase de Bertol Brecht, si en el mundo en vías de desarrollo se deberían invertir los principios de la bioética y poner la justicia en primer lugar, porque, cuando nosotros hablamos

de consentimiento informado, de autonomía del paciente, para un país donde la mayoría de la gente es analfabeta, no sabe leer, no sabe escribir, no tienen acceso al conocimiento, los principios quizá deban ser otros. No sé si podemos hablar de unos principios universales que, automáticamente, sirvan para todos los países.

**Margarita Arboix.** Yo redundando un poco, lo tenía pensado, pero lo que pasa es que me siento un poco como un pulpo en un garaje, porque como habréis visto me muevo en la investigación veterinaria. Justamente el gran problema es que nosotros, desde hace relativamente pocos años, hemos apreciado también la necesidad de tener comités éticos que evalúen los ensayos clínicos realizados en todo tipo de animales, pero muy particularmente, a los que me quiero referir son a los animales destinados a la producción de alimentos. Esto quiere decir residuos de fármacos que pueden después venir en esos animales y que nosotros vamos a consumir.

Todos habréis visto estos días el problema de las hormonas que tenemos de nuevo sobre la mesa. Parece que el beta-estradiol es genotóxico, etc. ¿Qué problema se plantea ahí? Cuando se autoriza un ensayo clínico o no se autoriza, y cuando grupos de investigadores trabajan en productos, por ejemplo, promotores del crecimiento, la duda entra siempre un poco unida a lo que decía ahora la Dra. Camps: los riesgos y los beneficios ¿para quién se evalúan? Tenemos una comunidad, que es la de los países desarrollados que, en principio, de muchos elementos tenemos exceso - leche, carne, etc.- pero hay muchos millones de personas que necesitan comer. El beneficio está en incrementar el peso de un animal, más volumen de carne, que puede ser un 20 o un 25% más de carne a disposición de los países en vías de desarrollo. El riesgo, probable, pero que no está demostrado, que pueda comportar el comer un residuo repetidas veces, etc., ¿Cómo lo interpretamos? ¿Cómo somos capaces de decidir que un ensayo es ético o no es ético según a quién vaya destinado?

**Francisco de Abajo.** Yo quería insistir en la cuestión que se ha planteado sobre la utilidad social y sobre si los comités deben evaluar los ensayos clínicos que se les presentan de acuerdo con este criterio de utilidad social. Dicho de este modo tan genérico es fácil, y creo que además es una norma que emana del principio de justicia y que todo comité debería tratar de aplicar. Pero no es fácil que un comité pueda definir lo que es útil socialmente o no. Para un comi-

té es fácil definir si lo que se le presenta es científicamente correcto y si lesiona los intereses de los sujetos de investigación, pero realmente es un tema muy complejo.

A mí me gustaría que cuando se dan datos - por ejemplo esta mañana se ha comentado que el 80% de la investigación que se hace es inútil -, realmente se dieran datos empíricos, no solamente una impresión de lo que a uno le parece. Se ha discutido esta mañana que los estudios de bioequivalencia no producían ninguna utilidad social, pero me parece que realmente ha quedado en entredicho que esta afirmación se pueda sostener, porque acaban desarrollándose medicamentos que consiguen mejorar al medicamento que había de partida. Lo que trato de decir es que el criterio de utilidad social es demasiada responsabilidad trasladársela a un comité, que no tiene la perspectiva para poder juzgarla. Donde tiene que estar el criterio de utilidad social es en las agencias de financiación de la investigación, y son estas agencias las que deben priorizar qué líneas de investigación son útiles para esta sociedad. Pero tratar de que un comité juzgue si la investigación que presenta un promotor privado va a resultar finalmente rentable para la sociedad, es querer poner al comité en una posición que yo creo que no le corresponde.

**Silvio Garattini.** En este debate se han planteado diversos problemas. En primer lugar, creo que el concepto del comité de ética es extraordinariamente útil. Sin duda alguna, tener un comité de ética es mucho mejor que no tenerlo, a la hora de valorar la eficacia de los protocolos de los ensayos clínicos. Pienso, pues, que aunque estemos de acuerdo en el hecho de que el comité de ética no ha logrado evitar la realización de investigaciones inútiles - no hay duda alguna al respecto -, por otro lado tampoco hay duda de que sin el comité de ética la situación hubiera sido aún peor. Creo que el problema real es el de cómo podemos mejorar la situación y la actividad del comité de ética.

Pero no se trata tan sólo del comité de ética. Existen diversos factores que deben contribuir a mejorar esos ensayos y que están ligados en cierta forma al comité de ética pero no sólo a él. Así, por ejemplo, si un hospital presiona a sus médicos para obtener ingresos derivados de ensayos clínicos, es evidente que ello constituye un factor que puede ser modificado y que no entra en la responsabilidad del comité de ética. Antes del comité de ética está la responsabilidad personal. Todo estudio tiene un investigador principal. Éste debe ser una

persona responsable y no debe aceptar el tipo de ensayos que no parecen útiles para la comunidad. Ahí hay también una responsabilidad. El investigador principal no es una persona sin responsabilidad que reciba algo y lo lleve al comité de ética. Primero debe decidir si vale la pena o no realizar el estudio y sólo después intervendrá el comité de ética.

Creo que el comité de ética es un organismo que tiene mucho que aprender sobre cómo hacer las cosas. En mi opinión, durante este período de varios años nos ha faltado realizar cursos para formar a los miembros de los comités de ética, de manera que puedan realizar bien su área. En Italia, no recuerdo que se haya realizado ningún curso para los miembros de comités de ética. Esto podría ser un ejercicio extraordinariamente útil: enseñar a los comités de ética los problemas, de la forma en que lo estamos haciendo hoy, por ejemplo. Si aumenta la cultura, ciertamente se producirá una mejora también en las valoraciones.

En mi opinión, hay otras cosas que pueden mejorar la situación de los ensayos clínicos. Algunas de ellas se han mencionado ya, pero vale la pena repetir las. Por ejemplo: cuando una revista científica publica un artículo que es cuestionable desde el punto de vista de su diseño científico - lo cual implica aspectos éticos -, son relativamente pocas las personas que escriben a la revista para aclarar cuáles son los puntos que pueden mejorarse. Pienso que si la comunidad científica fuera más propensa a la crítica de lo que no es aceptable, automáticamente mejoraría la calidad.

Hay otro aspecto que se ha mencionado y que, en mi opinión, es extraordinariamente importante: la sociedad - y ésta es también una de nuestras tareas como comunidad científica- no debe delegar únicamente en las empresas farmacéuticas la responsabilidad de llevar a cabo los ensayos clínicos. Evidentemente, las empresas farmacéuticas han hecho muchas cosas buenas. Nadie niega que ha sido así en el descubrimiento de fármacos importantes que han mejorado el tratamiento de enfermedades, pero lo que no es correcto en nuestra sociedad es haberlo delegado todo en estas empresas. Lo que debemos hacer es tomar medidas y hacer todo lo posible para que, a nivel nacional y hoy en día sobre todo a nivel europeo, se asignen fondos económicos independientes para la realización de estudios que sean de interés para la comunidad. Espero que en el debate podamos ver cuáles son las principales necesidades y a qué nos referimos al hablar de estos estudios independientes que son impor-

tantes para la comunidad. Hay estudios que carecen de interés para la industria, ya que no aportan unos ingresos adicionales, pero que son importantes. Mencionaré tan sólo un aspecto. Si en la actualidad se intenta obtener una subvención para el estudio de una nueva actividad de los inhibidores de la ECA resulta imposible, puesto que sus patentes se están agotando. Serán productos genéricos y la industria farmacéutica no tiene interés en gastar nada más en ellos. En efecto, si encontráramos algo útil, todos los que aparecieran en poco tiempo con los genéricos utilizarían esta indicación. Éste es un ejemplo muy importante de la posibilidad de utilizar estos fármacos en indicaciones diferentes. Teóricamente existen muchas posibilidades de este tipo que no son utilizadas debido a los intereses económicos. Pienso que en el futuro será esencial disponer de fondos económicos independientes que puedan asignarse, de manera competitiva, para llevar a cabo la investigación. Creo que el Dr. Carné ha indicado claramente que debe haber una investigación que no tenga un ánimo de lucro. Lamentablemente los estudios clínicos son relativamente caros si se desea hacerlos bien. En consecuencia, estos fondos deben ser considerables. De lo contrario será imposible llevar a cabo estudios independientes.

**Solomon R. Benatar.** Quisiera responder también a algunas de las preguntas que se han planteado. En primer lugar, quisiera apoyar lo afirmado por el profesor Garattini. Creo que los comités de ética no han sido un fracaso total. Ciertamente no han alcanzado los resultados que podrían haber obtenido, pero debemos aceptar que los comités de ética que tenemos son probablemente mejores que la ausencia de comités. No obstante, el reto del futuro consiste en formar a los miembros de los comités de ética para mejorar el buen funcionamiento de los mismos.

En segundo lugar, quiero apoyar la idea de que en cualquier país es necesario que haya organismos públicos de algún tipo, como los Consejos de Investigación Médica, que marquen la pauta del tipo de investigación que es necesaria en el país. Pongamos un ejemplo. En Sudáfrica, en la época del *apartheid*, la mayor parte de la investigación patrocinada por nuestro *Medical Research Council* era una investigación realizada en el laboratorio por científicos que intentaban competir con el mundo en la realización de nuevos descubrimientos. Durante los diez últimos años, el *Medical Research Council* de Sudáfrica ha venido aumentando los fondos asignados a lo que define como investigación sanitaria nacional esencial, hasta alcanzar un 50% de su presu-

puesto, centrándolo en cuestiones que tienen especial interés respecto a las enfermedades que se dan en nuestro propio país. Así, se ha estimulado a los investigadores para que se aparten de la “investigación a cielo abierto” del laboratorio para pasar a abordar algunos de los retos con los que se enfrenta la salud pública del país. En la actualidad se da mucha mayor importancia a las enfermedades de las personas marginales y a la investigación epidemiológica destinada a conocer la distribución de la enfermedad en la población y lo que puede hacerse al respecto en el país. Este nuevo enfoque no ha reducido la investigación científica, puesto que muchos organismos empezaron a aportar fondos para la investigación básica. El MRC pudo desarrollar, pues, unas prioridades relacionadas con las necesidades nacionales. Esto significa que la ideología de la investigación es dirigida por completo por las empresas farmacéuticas, o por los médicos, o por el mercado. Existe también una política social reflexiva, que intenta identificar lo que el país necesita realmente.

Esto me lleva al siguiente punto. Creo que, en cierta medida, es cierta la crítica que se ha hecho de la clase médica como una profesión algo silenciosa, que no habla lo suficiente con los pacientes y no se comunica lo suficiente con el público. En muchas partes del mundo se está desarrollando lentamente la idea de que la democracia consiste en tener un diálogo con la comunidad en general, de manera que puedan abrirse debates con el público sobre cuestiones relativas a lo que se consideran prioridades que es necesario abordar. Naturalmente, es muy difícil llegar a algo más que una pequeña parte del público, pero mediante los debates públicos y mediante el paso a lo que se ha denominado democracia deliberativa, la deliberación y el debate con el público, es posible que las personas más activas de la sociedad hagan que los científicos dirijan su reflexión a cuestiones que deben ser investigadas, a pesar de que los propios científicos no las hayan considerado. Creo que la idea de la democracia, la idea de escuchar las voces de quienes están enfermos y quienes desean que se realice investigación sobre cuestiones que para ellos son importantes, constituye un elemento importante en el concepto de la ética en una sociedad.

La Dra. Camps ha planteado la cuestión de la insuficiente atención prestada a la justicia. Yo quisiera resaltar este extremo. Me parece que desde el renacimiento de la bioética en Estados Unidos y en todo el mundo en los últimos 30 o 40 años, la mayor parte del debate sobre la ética se ha situado en el nivel micro. Es decir, el debate ha estado en el nivel de la relación médico-paciente y en el nivel de quién debe tener poder. El cambio que se ha producido se ha ale-

jado del paternalismo para pasar a la autonomía, se ha apartado del médico benefactor que sabe qué es lo mejor, para pasar al médico que está dispuesto a escuchar al paciente y oír su punto de vista. Esto ha constituido una importante lucha de poderes al nivel micro. Existen otros dos niveles en los que es preciso considerar la justicia. Uno es el nivel meso o medio, que es la ética del funcionamiento de las instituciones. ¿qué directrices éticas deben determinar la forma en que actúa una institución? ¿Cómo asigna una institución sus recursos? Así, por ejemplo, ¿aporta recursos suficientes a la investigación sobre la asistencia de las personas ancianas y los niños, como lo hace para las personas de mediana edad que padecen un determinado grupo de enfermedades? ¿Cómo se contempla una institución a sí misma como tal y evita convertirse en un organismo tiránico dirigido por burócratas que tienen un modo de pensar concreto acerca de la forma de dirigirla? ¿Cómo examinamos la ética de la justicia en las instituciones y de los sistemas de asistencia sanitaria? ¿Qué hace falta en el sistema de asistencia sanitaria para que éste sea un sistema razonablemente justo? Muchos argumentarían que un sistema basado por completo en el mercado es justo, ya que actúa según las reglas de éste. Otros dirían que la libertad total de mercado no tiene en cuenta las necesidades de quienes no tienen voz. Conviene citar aquí a Isaiah Berlin: “la libertad total para los lobos es la muerte para los corderos.”

Otra cuestión a considerar es la del nivel macro de la justicia. ¿Cuáles deben ser las reglas éticas que guíen la forma de comportamiento de las naciones unas con otras? Si una nación va a prestar dinero a otra, ¿cómo debe contabilizarse? ¿qué procesos deben seguirse para comprobar cómo se presta y se gasta el dinero? Es necesaria una responsabilidad a nivel macro, para garantizar que no haya fuerzas poderosas que controlen los recursos de una forma arbitraria. La democracia se centra en los gobiernos que pueden ser elegidos y apartados del poder por los ciudadanos. Sin embargo, el poder de las corporaciones transnacionales es inmenso. Controlan enormes sumas de dinero, sin embargo, nadie les ha elegido para que dispongan o no de ese poder. El debate sobre la justicia debe volver al nivel macro. El concepto de lo que significa ser justo no puede limitarse a la relación médico-paciente. Es preciso analizarlo también dentro de las instituciones, a nivel nacional y en las relaciones entre los países. Éste es un debate al que no se ha prestado atención y en mi opinión estas consideraciones sobre la justicia pasarán a ser un tema mucho más importante en los próximos veinte o treinta años.



Por último, quisiera volver sobre el tema que ha planteado nuestra colega de veterinaria. Existe una gran preocupación en la actualidad, en especial en la era de la ingeniería genética, respecto a que todas esas cosas que hacemos a los animales y las plantas puedan tener consecuencias en el futuro, que ahora no conocemos. Les presentaré un ejemplo.

La ingeniería genética de algunos alimentos básicos que son resistentes a ciertas formas de pesticidas puede permitir a algunas empresas un monopolio total de la venta de unas determinadas semillas y los pesticidas que pueden utilizarse para controlar las plagas en esos lugares. Se plantea, pues, la posibilidad de un control de los patrones de producción de subsistencia en el mundo por parte de grandes corporaciones. Las consecuencias son enormes para las personas pobres.

La necesidad de una sensibilidad ecológica y la necesidad de comprender la responsabilidad que supone el manejo del ADN hacen que sea muy importante para nosotros analizar las cuestiones relativas a los animales. ¿Qué podría suceder si creamos animales transgénicos? ¿Es imposible que las infecciones de los animales pudieran propagarse al ser humano? Éstas son cuestiones esenciales que es preciso debatir.

**Francesc Abel.** Yo quiero expresar algunos pensamientos. Creo que el enfoque general me lo ha quitado de la mente mi amigo Benatar y así pienso que nos alimentamos de la misma comida o nos inspira el mismo espíritu, porque estoy plenamente de acuerdo con buena parte de lo que él ha dicho, aunque hay que decir que, en lo que hace referencia a animales y plantas transgénicos, todavía yo no tengo una opinión tan firme como la suya.

Me gustaría incidir en algunos aspectos. Creo que es muy interesante la división a los tres niveles que ha hecho. El nivel macroeconómico, macrosocial, mesoeconómico, mesosocial y microeconómico, microsocioal. Yo no creo que en este foro estemos en condiciones de tratar los problemas que hacen referencia, por así decirlo, a la justicia en el mundo, aunque esto es algo que ciertamente nos toque a todos, porque ya de entrada hemos de tratar los problemas de producción, hemos de tratar los problemas de gasto energético, hemos de tratar los problemas de polución y todas las desigualdades en las cuales hay que decir que el aspecto sanitario es una parte importante pero no lo es todo. Y a este nivel, difícilmente nosotros podremos avanzar, me parece, salvo denunciar que en el mundo hay una gran injusticia, ciertamente, y que los recursos están dramáticamente repartidos de manera muy desigual.

A nivel meso, yo no sé si también nosotros podemos influir o no en algo, aunque me parece que podemos decir algo más. Y a nivel microeconómico, microsocia y quizás también de políticas sanitarias, creo que podemos decir algo más. Voy a expresar mis opiniones en algunas de las cosas que se han dicho. Yo creo que los comités éticos de investigación clínica, al menos en la parte en la que los conozco en nuestro país, no han fracasado del todo, sino que desde una situación en la que se aprobaban todos los protocolos, se ha pasado a otra situación en la que esto ya no es así. Al menos en el hospital pediátrico donde yo estoy, hay un problema cuando hay que retornar ensayos por falta de calidad. Echamos de menos un serio trabajo de coordinación a nivel estatal, de tal manera que cuando viene un proyecto de una multinacional en el cual, precisamente por lo delicado que es el tema de la infancia, se hacen unas observaciones que realmente deben hacerse, ¿cómo se comunica si el proyecto no lo aceptamos a nivel de nuestro hospital? Esto es una grave dificultad y la hemos planteado. También hemos de decir que mucha parte de la industria - yo aquí quiero romper una lanza a favor de la industria -, creo que hace un beneficio, y cuando realmente se hacen observaciones que están bien fundamentadas generalmente nos han escuchado y se han introducido rectificaciones en protocolos. Quizá porque hay mucho miedo en todo lo que representa que, a nivel de infancia, puedan suceder graves accidentes. Esto es otra cosa que también reconozco. Y en este sentido, yo ciertamente lamento que hay especialidades huérfanas en cierta manera, como puede ser, por ejemplo, la psiquiatría. Creo que aquí es necesario asumir riesgos de acuerdo con los familiares e incluso con los propios pacientes. En fin, yo no sería tan severo respecto a la industria farmacéutica en cuanto a tal, sino en todo lo que representa, yo diría, esta mentalidad neoliberal económica que abarca todos los aspectos de nuestra sociedad. A un nivel que a mí me impresiona muchísimo, yo lo traduciría en algunas preguntas muy concretas.

Cuando, por ejemplo, se ha dicho que en lugar de hacer inversiones para vacunas se van sumando nuevas medicaciones para el sida, yo ciertamente estoy plenamente de acuerdo, pero yo creo que esto, en el momento actual, es un problema político. Nadie se atreve a señalar los límites y a decir basta. Dicho de otra manera, cuando la *Food and Drug Administration* decidieron bajar los niveles de protección o de lo que significa el ensayo clínico, para pasar directamente, casi podríamos decir, a pacientes, con el nombre de “medicina compasiva”, me pregunto si no se ha hecho un gran daño, porque ciertamente esto es

invitar inmediatamente a la gente a buscar nuevos productos. Entonces, cuando va aumentando el coste de lo que representa el tratamiento del sida, y pienso en casos de niños muy pequeños, es algo que asusta. Pero no ha de ser el médico clínico el que diga a la persona, “mire, hay que reducir el coste y por tanto, por unos días más que quizá pueda vivir este niño, nosotros no vamos a darle lo que la comunidad científica en este momento considera que hay que hacer”. Son los gerentes quienes deberían llamar al Consejero de sanidad, al Ministerio de salud, diciendo: “¿hay algo que pudiéramos hacer para limitar estos costes si no se van a producir unos beneficios determinados?” Esta dimensión de limitación de recursos escasos que, ciertamente, representa - y aquí hay una dimensión de justicia- que dejamos de administrarlos a otros tipos de pacientes a la corta o a la larga, llega el momento en que no tiene rentabilidad política, y hay miedo.

Ciertamente, digo lo que pienso de esto porque he intervenido en algunas de estas cuestiones en las cuales se llega a un escalón en el que aquél que tiene el poder de tomar decisiones, o no lo ve claro o no quiere ejercerla, y aquél que parece que lo ve claro, no tiene poder.

Estoy con el profesor Benatar en algunas de las cosas que representa diseñar estos criterios éticos como soporte a algunas conclusiones que puedan representar delegados de los países del África Subsahariana. Hay algunos problemas que han surgido, por ejemplo: parece ser que fue Gran Bretaña que se encontró en un momento determinado con unas muestras de sangre que habían sido contaminadas y que, ciertamente, no podían utilizarse en Gran Bretaña. La pregunta es, a más bajo precio, ¿pueden venderse a países del Tercer Mundo de tal manera que la sangre ayude a salvar muchas vidas, aunque haya algunos casos más de infección de sida? Aquí se cruzan dos mentalidades que pueden ser distintas. Yo diría que el decir que sí puede crear algunos problemas o no puede crear algunos problemas. ¿Cómo reacciono yo con mentalidad occidental? Me parece espantoso. ¿Cómo reaccionan unas personas que están afectadas por este problema? Esto es lo que no sé. Pero como cosa curiosa, una cosa que aprendí en la reunión que tuvimos, es que este problema me pareció que era considerado - y me corriges si me equivoco - relativamente marginal respecto a otro problema, que era: ¿por qué, en el mundo occidental, se considera que los ensayos clínicos que se realizan en el Tercer Mundo requieren menos inversión? Se ha de invertir más, pero quizá de distinta manera. Y este invertir más de distinta manera quiere decir ayudar a la promoción cultural de

las personas: primero, que comprendan los propios médicos locales la importancia que pueden representar las vacunaciones; después, intentando educar a los jefes de los pueblos para que comprendan ellos esto, de tal manera que tenga que hacerse un mínimo de presión gubernamental para que la gente vaya realmente a visitarse.

Otra cuestión es el ensayo clínico realizado en zonas de malaria (Tanzania y otros) A mí gustaría conocer la opinión sobre estos ensayos de personas que han trabajado en esto, yo entre ellos. Yo pediría al Dr. Alonso que nos dijera algo. Y, ciertamente, los que hacen referencia al sida, tengo realmente grandes problemas respecto a este particular en África, y me gustaría ser ilustrado sobre este aspecto, más que sobre cómo vamos a arreglar el mundo nosotros. Ésta es mi opinión.

**Fernando de Andrés.** No por alusiones sino por alusiones a temas comunes, mi intervención iba más en la línea de apoyar la intervención del Dr. Carné que en la de atacar a la industria. Yo no me quejo de la industria. La industria hace muy bien lo que se supone que debe hacer. Muchas veces las cosas que no hace es simplemente porque no es su misión y no las debe hacer. De quien me quejaba es de quien tiene también que hacerlas y no las hace. Se limita a juzgar, a criticar y a regular lo que hacen otros, en lugar de tomar la iniciativa. Y eso me parece un punto muy importante. Por supuesto que a mí me parecen super-bienvenidos los fármacos antirretrovirales, que están mejorando el pronóstico del sida. No sé si estamos de acuerdo, pero yo no discrepo mucho de la FDA, que ha evitado burocracias para no retrasar la presencia de esos fármacos en el mercado; también la EMEA (es decir, la Agencia Europea) lo ha hecho. El profesor Garattini sabe bastante de esto. Mi queja era que, puesto que la industria no lo hace todo, tiene unas presiones y tiene unas motivaciones particulares, tiene que haber alguien más que lo haga. Habría que encontrar algún sistema para que otras personas, otros organismos, otras partes de la comunidad tomen la iniciativa. En ese sentido iba mi intervención.

**Pablo Díaz Villoslada.** Yo quería comentar, en primer lugar, que el interés social de la investigación obliga a estar coordinados a nivel nacional o tal vez europeo, por agencias nacionales de investigación. No sé si el Fondo de Investigaciones Sanitarias nos podría dar alguna opinión en ese sentido. Y luego, también, como comentaba el Dr. Carné, las dificultades que existen

actualmente para intentar desarrollar ensayos clínicos que no sean financiados por agencias. Cuando intentamos ensayar medicamentos de uso común, como por ejemplo en nuestro caso los corticoides, intentando evitar una vía endovenosa mediante un uso oral, resulta altamente complicado conseguir financiación para realizar un ensayo clínico con un medicamento de bajo coste. Me consta que en el Hospital Clínico están intentando también probar heparina para prevención de ictus, encontrando una dificultad inherente para desarrollar este tipo de estudios.

Fundamentalmente quería hacer una aportación desde el punto de vista del investigador, ya que hasta ahora se ha hablado del punto de vista del comité ético. Me da la sensación de que estamos intentando valorar la investigación cuando ya se ha escrito el proyecto, situación en la que se halla el comité ético, o cuando ya se ha terminado la investigación, es decir, la revisión de la evidencia científica para el uso de un medicamento u otro. En ese sentido me gustaría comentar la formación de los investigadores respecto a la ética de la actividad investigadora que están realizando. No sólo a nivel científico, como fundamentalmente a nivel bioético. Esto tiene una importancia fundamental, porque evidentemente, de esta formación y de esta sensibilidad dependerá el que los proyectos que se envíen a los comités éticos estén mejor desarrollados. En este sentido, es evidente que en los últimos años cada vez se envían mejores proyectos. Pero, por otro lado, creo que el cumplimiento de lo que es el proyecto investigador depende del compromiso ético del propio investigador. En este sentido tiene un papel fundamental el consentimiento informado. Evidentemente, de una forma legalizada, el cumplimiento del consentimiento informado puede resultar escaso si no existe un compromiso por parte del investigador de que ese consentimiento informado sea desarrollado de la forma correcta.

Hay más aspectos éticos que los investigadores nos encontramos y que dependen de nosotros como, por ejemplo, la protección de los datos y de las muestras biológicas. Sobre todo, a nivel de información y material genético, tienen una importancia extrema por sus implicaciones médicas y sociales.

También los investigadores somos responsables de cómo se produce la difusión de estos resultados en forma de publicaciones. En este sentido me gustaría saber la impresión de los participantes sobre cuál es la formación habitual de los investigadores y cuál sería la responsabilidad ética en el desarrollo de su

trabajo. Mi impresión es que la formación actual es un tanto deficitaria. Tal como comentaba antes la Dra. Camps, la formación en bioética no se contempla dentro de las facultades de medicina ni en el proceso de formación de residentes o investigadores. Se basa fundamentalmente en una voluntad personal o en un aprendizaje por ensayo y error, por lo que es preciso conseguir una formación reglada en bioética.

**Sergi Erill.** Yo quería comentar un aspecto. Estoy totalmente de acuerdo con lo que ha dicho el profesor Benatar con respecto al impacto social de la biotecnología en cuanto a la producción de alimentos. Cien por cien de acuerdo. En cambio, desde el punto de vista científico creo que es un tanto peligroso predecir catástrofes simplemente porque puedan producirse. Les recordaré que cuando se introdujo la isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis, a finales de los años cincuenta, se predijo que se produciría una epidemia de tumores pulmonares que tendría su pico en el año 1982, y esto se basaba en sólidas investigaciones sobre la capacidad mutagénica y la capacidad carcinogénica de la isoniazida en animales. Esta epidemia no se produjo nunca.

**Victoria Fumadó.** Yo quería agradecer la intervención del Dr. Abel y la exposición del profesor Benatar sobre la investigación en los países en vías de desarrollo y un poco redundar en lo que ha dicho el Dr. Abel. Creo que en los países en vías de desarrollo los estándares, si cabe, tienen que ser más altos que los que nos marcamos aquí. Nunca podemos rebajar esos estándares, respondiendo un poco a la cuestión que él planteaba, y como países ricos deberíamos obligar a que se cumplieran siempre estos estándares, y no por un poco cumplir el de más vale algo que nada, dar nuestros sobrantes o los medicamentos o los instrumentos que nosotros no utilizemos a estos países. Hay que conocer muy bien el contexto, las necesidades de estos países, ver cuál es la investigación que estos países necesitan, trabajando conjuntamente con los ministerios de salud de estos países, y sobre todo trabajar como él ha dicho en la educación. Allí el consentimiento informado debería ser realmente información, que quiere decir rebajar esta información hasta que personas que no han recibido ningún tipo de cultura o escolaridad la puedan comprender.

**Carlos Alonso.** Yo trabajo en investigación en el desarrollo de vacunas contra la leishmania en concreto. Yo no conozco mucho sobre si la experimentación clínica es redundante o no o si es repetitiva o no. Ciertamente sí puedo decir que la investigación básica se calcula (y no hace falta más que enchufar

Internet para darse cuenta) que en aproximadamente un 50% es repetitiva. Y repetitiva quiere decir que en muchísimas naciones se está haciendo exactamente lo mismo, prácticamente sin ninguna coordinación. Esto es un hecho, pero no quiere decir que no sea importante hacerlo, porque efectivamente, de todo ese conjunto del quehacer de todas las naciones es probable que surja algo importante. Pero no se puede olvidar el hecho en sí mismo.

Respecto al problema que se ha tratado aquí de las industrias, yo no sé si hará falta originar un cambio de mentalidad completamente radical. Habrá que preguntarse si es la industria la llamada a hacer el desarrollo para la promoción de los productos investigados en los desarrollos clínicos y después ponerlos a la venta. Creo que esta pregunta es muy relevante y hace falta hacerla. Hay que plantearse si la investigación más básica, puesto que tiene un fin social, si no es la sociedad y, en este caso, los estados, los que tienen que asumir ese riesgo. Yo creo que hace falta hacerse esta pregunta que no nos hemos hecho, y estamos siempre hablando de la industria. En primer lugar hay que tener en cuenta que el desarrollo de un producto cuesta más que la investigación del producto. Yo no pertenezco a la industria, pero si a la industria se le exige que haga la investigación y que haga el desarrollo, y que después lo ponga en el mercado, yo creo que se le está exigiendo algo que probablemente no va a asumir. Por ejemplo, yo doy un caso concreto. Nosotros en el laboratorio hemos sacado un producto que sirve para el diagnóstico patológico de una parasitosis. Pero el desarrollo cuesta mucho más que la investigación. Y el desarrollo sí lo están haciendo industrias. Por consiguiente, yo no sé si hace falta hacerse esta pregunta, que yo creo que es muy relevante y muy importante.

En tercer lugar, parece como que aquí no se hace distinción, y hablando con la Dra. Camps, ella parece que tampoco la hace, y yo probablemente tampoco pensaría que habría que hacerla, entre los comités científicos y los comités éticos. Si no se hace distinción entre estos dos comités, estamos ante unas dificultades muy serias, porque yo creo que, por todas las revisiones que yo hago de los trabajos científicos que a mí me envía a evaluar la agencia de evaluación, creo que ninguno o muy pocos pasarían los estándares altos de científicidad. Si a eso se le incluye, además, el valor de la eticidad de ese proyecto, entonces caen casi todos. Nos quedamos con el 1% o el 0,5% de los proyectos que se presentan. Yo creo que esto es algo relativamente grave. Además, yo estoy totalmente de acuerdo con el profesor Benatar, porque lo he vivido en mi propia carne con el tema Patarroyo y la vacuna de malaria. Y si metemos en el concepto de ética,

además, el término justicia, creo que prácticamente muy pocos de los proyectos que se presenten pase estos comités. Esto nos plantea el que a lo mejor tenemos que bajar de las nubes y ver los contextos en los que estamos y decidir. Eso no quiere decir que bajemos los estándares. Yo no creo que haya que bajar los estándares, pero ciertamente los estándares hay que aplicarlos a los contextos culturales y sociales, económicos y de entendimiento de las poblaciones donde se van a hacer los ensayos. Por ejemplo, en el caso concreto de la vacuna de malaria, que sería muy largo de hablar, la Dra. Fumadó también lo sabe y me lo ha dicho, es en realidad la primera vacuna que ha funcionado a nivel de población. No ha funcionado en otros sitios, pero ha funcionado en dos ensayos muy bien llevados a cabo, publicados en *Lancet*. En cambio, en el tercer experimento en niños, yo dije que no se debía hacer ese ensayo clínico en niños porque pensaba que no iba a funcionar. Efectivamente no ha funcionado. ¿Pero por qué no iba a funcionar? Pues, porque una vacuna basada en péptidos es muy difícil que funcione en niños. Hasta ahora no se ha encontrado ninguna. Se ha hecho el ensayo porque había muchas presiones por todas partes para que se hiciera, pero yo estaba casi convencido de que no iba a funcionar. Y efectivamente no ha funcionado. ¿Eso qué quiere decir? La presión estaba en que efectivamente esa vacuna no sirve para nada. Entonces, yo pregunto, ¿Y la BCG qué? ¿La BCG funciona o no funciona?. La BCG funciona del 0 al 80%, depende de las poblaciones. Con lo cual no quiere decir que si funciona en unas poblaciones al 0%, ya haya que tirar la vacuna por la ventana. No hay que bajar estándares, pero sí hay que aplicarlos a los contextos donde se vayan a hacer esos ensayos, porque si no podemos estar tirando por la borda verdaderos puntos importantes de la investigación. No sé si ella podría decir algo más con respecto a la vacuna de malaria. Pero yo sí puedo aportar que fui monitor del ensayo de la vacuna de la malaria y hablé con mucha gente de Tanzania y de Gambia y de otros sitios del África Subsahariana que me dijeron: “una vacuna que funciona al 31%, previene los casos de malaria al 31%; bueno, es que hasta ahora no tenemos absolutamente nada”. Una vacuna que funciona al 31% es prácticamente no admisible en nuestras sociedades. ¿Pero en otras sociedades? Porque nuestros estándares sean que deba ser superior al 80%, ¿eso tiene que ser obligatorio para esos contextos sociales?

**Margarita Arboix.** Dos o tres cosas. Una primera, que en principio, como acaba de decir el profesor que me ha precedido, yo estoy totalmente de acuerdo en que es evidente que cuando vamos a hacer un ensayo en un país subde-



sarrollado hay que tener los estándares altos, pero hay que tener en cuenta que esos estándares son muy distintos de los estándares de un país como los del primer mundo. Y eso quiere decir que, sin ninguna duda, el tóxico es tóxico aquí y es tóxico allí, eso es evidente. Pero por eso he puesto el ejemplo de las hormonas aquí. Tenemos una batalla campal en que Estados Unidos dice que no es tóxico y Europa dice que es tóxico. Yo creo que hay que ser muy objetivos, hay que ser muy fríos en el análisis antes de plantearnos un estudio en el primer mundo y antes de plantearnos un estudio en el tercer mundo. Eso quiere decir que los estándares, las necesidades o los factores demográficos, como decía esta mañana el profesor Garattini, son distintos, y como son distintos, el comité - posiblemente aquí sería uno de los casos en los que sería más claro - se tiene que adaptar a las condiciones que va a evaluar. En este sentido, yo creo que no podemos cortar todo con el mismo cuchillo.

Un elemento en el que no quiero entrar, porque yo aún no me considero capaz y además no creo que tengamos aún suficientes datos para poderlo evaluar correctamente, es el problema de los transgénicos, pero sí que querría decirle al profesor Benatar que el ejemplo que ha utilizado no me parece el más correcto, porque yo supongo que me pondría a su lado cuando se plantea el ejemplo clásico que dicen hoy muchos movimientos sociales que es el de las plantas transgénicas resistentes a los insecticidas y que esto puede suponer un problema serio de toxicidad ambiental. Pero el tema no sería el mismo cuando una planta transgénica permite más cosechas anuales porque tiene un crecimiento rápido y esto podría favorecer la alimentación en los países pobres. La mayor parte de los ensayos se lleva a cabo hoy sin ningún control posterior por parte del comité de ética, por lo cual es difícil evaluar si el proceso se ha desarrollado dentro de los márgenes establecidos. Por lo tanto, creo que sería interesante que el comité, una vez finalizado el ensayo, evaluara el desarrollo del estudio.

Eso sí que creo que debería ser una propuesta. No tanto que el comité deba evaluar -para eso están los científicos - los resultados obtenidos, pero sí como mínimo evaluar el proceso seguido para obtener esos datos. Porque, sin ninguna duda, primero, nos daría elementos para rectificar nuestra misma conducta como comité, pero además, nos daría elementos para evaluar la diferencia que hay entre el proceso de preparación del proyecto y el final de consecución de los resultados. Y seguramente encontraríamos unas mejores características para el proceso posterior. Y eso creo que está absolutamente separado.

Hoy los comités científicos y comités éticos, después, a menos que ellos se interesen por ellos mismos en seguir el proceso de los resultados, no realizan una evaluación posterior de esos resultados. Creo que sería interesante.

**Xavier Carné.** Yo quería intervenir brevemente en relación con la intervención del Dr. Alonso. Yo trabajo en el Hospital Clínico, cuyo grupo dirigido por el Dr. Pedro Alonso llevó a cabo los ensayos a los que se ha hecho referencia. La explicación de la diferente respuesta de la vacuna con péptidos de Patarroyo en diferentes comunidades está bastante avanzada. Hay unos mecanismos que lo explican. No quiero entrar en ello. No soy un experto ni he llevado a cabo la investigación. Pero sí que quería hacer algunas reflexiones respecto a la investigación en países no desarrollados, muy brevemente, a raíz de, por ejemplo, algunas publicaciones muy recientes. Un grupo, creo que de Uganda, demuestra hace unos años que con una medida muy coste-efectiva, como es el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual convencionales (gonococia, etc.) se reduce notablemente la transmisión heterosexual del virus de la inmunodeficiencia humana, en comunidades africanas. Esto se publicó en *Lancet* hace unos años y fue un resultado muy esperanzador. Recientemente, otro grupo con el mismo diseño prácticamente ha encontrado un resultado totalmente discrepante. Lo mismo, tratar las enfermedades de transmisión sexual convencionales, con tratamientos convencionales baratos, no reduce en este segundo estudio la transmisión de la enfermedad. Éste es un fenómeno que los epidemiólogos conocen bastante bien. En la tuberculosis, es un ejemplo conocido, la vacuna de la BCG no es igualmente efectiva en una población de prevalencia alta que en una de prevalencia baja. La investigación clínica, en países de cualquier circunstancia, debe ser en términos de eficiencia: se debe mirar la realidad de lo que se está aplicando en la realidad en la que nos encontramos. Este tipo de estudios y estas discrepancias son normales, son explicables y forman parte del conocimiento científico. Tienen una explicación muy clara. Hay varias hipótesis, pero, en cualquier caso, la transmisión de una enfermedad puede depender de la prevalencia de otra enfermedad concomitante. Probablemente algo de ello hay en este campo. Con esto quiero decir que las reglas del juego del desarrollo y de la investigación clínica en países no desarrollados se parecen mucho, y los epidemiólogos las conocen y forman parte de las reglas del juego convencional. Lo que hemos de hacer es llevar a cabo este tipo de estudios, realizarlos. Esto es lo que no hacemos o hacemos en una medida muy pequeña.

Una frase que ha dicho también el Dr. Alonso y me ha parecido muy interesante es la de que estamos constantemente diciendo que una gran parte de las publicaciones científicas son fútiles, son repeticiones de lo mismo. Estoy de acuerdo, es evidente. Pero esto se lo expliqué una vez a un amigo y me dijo: “Hombre, está claro el porqué. De los millones de sabios que ha tenido la raza humana, el 80% están vivos”. Y es verdad, el 80% de las personas que han pensado, o de sabios, o de gente que piensa o que tiene capacidad de hacer investigación están, en este momento, vivos, en toda la historia del ser humano. Es lógico que haya colapso. Los medios de comunicación y de difusión de la información son exponenciales, no nos ha de extrañar que hagamos muchas chorradas. Evidentemente, somos muchos y somos muy imperfectos.

**Manuel de los Reyes.** Soy cardiólogo clínico y preocupado especialmente por los aspectos de la bioética. Yo creo que estamos hablando aquí desde las perspectivas de varias profesiones, porque hay conflictos de intereses y hay problemas de justicia. Lo que se está haciendo hoy aquí está muy bien, realizar una especie de autocrítica sobre nuestros problemas buscando estándares y niveles, no solamente de corrección, sino incluso de excelencia. Pero, a veces, con falsa humildad, tratamos también de dar respuesta a problemas de un tercero y un cuarto mundos que se nos escapan, al menos a mí, y que los descontextualizamos de alguna manera. No sabemos enmarcarlos porque nos falta el otro interlocutor, saber sus opiniones.

El profesor Benatar nos invitaba en sus conclusiones a ir hacia una propuesta de debate ético racional sobre muchas de las cuestiones que él ha planteado. Y ese debate racional, y razonable, yo creo que debe repensar en cada contexto sociocultural varias cosas. Aquí estamos personas de diversas profesiones. Creo que tratar de dar una respuesta lo más racional y objetiva posible a muchos de los problemas aquí planteados nos obliga a repensar desde una nueva ética de cada una de las profesiones, y eso es hablar de microética.

Pero es que, además, también hay que repensar la ética de las instituciones sanitarias. Hay una ética de los profesionales que trabajamos en las instituciones y debe haber una ética de las instituciones, si es que no la hay. Y en las instituciones sanitarias asistenciales eso es mesoética, y ahí intervienen cuestiones de política y de economía de la salud. Y también hay que repensar la ética de las organizaciones y de las empresas, cuáles son los intereses que las mueven y

desde qué planteamiento económico se está hablando. Si es desde un utilitarismo puro y duro, desde un neoliberalismo o desde otro planteamiento más igualitarista socialdemócrata, etc. Nuestra modificación de actitudes tiene que ir hacia esa reflexión en ese debate que se nos está pidiendo, con la intención de mejorar la calidad de lo que se hace dentro del contexto en el que nos movemos.

Nos han expuesto los ponentes una situación de globalización, pero, ¿se puede hablar de un nivel de mínimos éticos asumibles en un mundo marcado por esa globalización? Ha hablado la Dra. Camps de los problemas de justicia, pero ¿de qué justicia distributiva? ¿Dónde están los principios de solidaridad y de subsidiariedad? ¿Dónde encajan aquí? Chocan con los intereses comerciales, sin lugar a dudas. Yo creo que una obligación de mínimos sí sería corregir esas desigualdades. A mi modo de ver, desigualdades y diversidad siempre va a haber, pero hay desigualdades que habrá que corregir o prevenir, aquéllas que sean innecesarias, evitables, no buscadas intencionadamente y no deseadas. Ésas son las que hay que evitar. El problema es si ese nivel de mínimos éticos lo proporciona el derecho internacional, las normas sociales, los códigos éticos, las legislaciones estatales, los convenios de derechos de los ciudadanos o de los usuarios, o quién los proporciona. Yo opino que, a lo mejor, hay que hacer un esfuerzo de replanteamiento de esos modelos en cada contexto sociocultural, desde la ética de las profesiones, la ética de las organizaciones empresariales, la ética de las instituciones.

**Ramón Bayés.** Recuerdo haber leído en una publicación de la O.M.S. un ejemplo concreto que quizás pueda constituir una especie de síntesis práctica de los planteamientos de la Dra. Arboix, la Dra. Camps o el Dr. Abel. Mientras que en el mundo occidental se desaconseja que las mujeres afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana amamenten a sus hijos, en algunos países de África la recomendación es la contraria porque el riesgo de infección que corre un niño amamantado por su madre seropositiva en estos países se considera inferior al de que muera de hambre si ésta no lo amamanta.

Al margen de este comentario, desde mi profesión de psicólogo me gustaría dejar sobre la mesa un problema que, a mi juicio, es tan importante como el de disponer de buenos medicamentos o vacunas. Si un fármaco no se toma, por muy eficaz que sea o por muy bien diagnosticado que esté, no sirve para nada. Y las cifras que existen de cumplimiento terapéutico en tuberculosis, VIH, hipertensión, etc. no son precisamente satisfactorias. Empiezan a existir

programas de administración eficaces, como el DOTS establecido por la OMS para el tratamiento antituberculoso, pero es ingente el trabajo que queda por hacer. Parte por lo menos de las cepas resistentes de bacterias y virus tiene su origen en un mal uso de los medicamentos de los que ya disponemos; la disminución de eficacia de muchos antibióticos y algunos de los problemas suscitados por la administración de la nueva terapia antirretrovírica para el VIH constituyen, en mi opinión, ejemplos adecuados. No obstante, el creciente reconocimiento de su importancia, los recursos asignados para investigar los factores que facilitan o dificultan una buena adhesión terapéutica son ridículos comparados con las ingentes sumas destinadas a crear nuevos fármacos. Para resumir, el comportamiento humano de consumo de fármacos – mucho más difícil de investigar que cualquier virus, como nos recordaba hace pocos años Jonathan Mann – constituye un factor de riesgo al que, en mi opinión, hasta la fecha no se ha dedicado toda la atención que merece.

**Juan Antonio Camacho.** Soy pediatra y formo parte del comité ético de investigación clínica de un hospital pediátrico materno-infantil, que le confiere unas características especiales, que son absolutamente diferentes de lo que todo el mundo está hablando aquí. El profesor Benatar ha insinuado un poco el tema de poblaciones desprotegidas, el Dr. Abel también. Estamos en un nivel diferente. En pediatría, los ensayos clínicos son absolutamente al revés. La industria persigue grandes grupos de población, pero nosotros tenemos que perseguir a la industria para poder llevar a cabo algún tipo, no de ensayo clínico, sino solamente poder tratar pacientes pediátricos con medicamentos del mercado. ¿Por qué? Pues porque la industria farmacéutica no encuentra rentable, por ejemplo, el investigar o el decidir cuál es la dosis de un hipotensor que se ha de dar a un niño.

En una diapositiva de esta mañana he visto que había 18 IECAS en el mercado en Europa o en Italia. Que yo sepa, aunque me dedico más a nefrología infantil, hipotensores tipo IECA en pediatría solamente hay uno, y probablemente hay dos aceptados por la FDA. Hipolipemiantes, que yo sepa no hay ninguno permitido o aceptado por la FDA. Solamente algunas resinas de intercambio. Esto confiere a la población infantil de aquí, no del Tercer Mundo, una situación de indefensión. Esto no sé de quién depende. No sé si depende de la industria, si no se tendría que obligar desde el estamento cúpula a la industria a establecer un estudio de los medicamentos y productos del mercado también

para pediatría, o si son las instituciones sanitarias o gubernamentales las que tendrían que favorecer el que los niños tengan acceso al mismo tipo de tratamiento que los adultos. Actualmente están en una gran desprotección. Quizás es una sensibilidad personal, pero creo que muchos la debemos compartir.

**Mariona Portell.** Quiero hacer algunos comentarios sobre cuatro temas que han surgido a lo largo de la discusión. En primer lugar, comparto muchas de las inquietudes que se han expuesto ante la falta de relevancia y el carácter repetitivo de muchas investigaciones; los metodólogos solemos tratar este problema bajo la denominación de error tipo III, por extensión de los errores tipo I y tipo II de la teoría de la decisión estadística. Sin embargo, considero peligroso asimilar, sin matices, la repetición con la irrelevancia, porque como ustedes saben la replicación es una herramienta básica para construir conocimiento científico, aportando argumentos para defender la fiabilidad y la validez de los hallazgos. Además, la replicación diseñada de manera sistemática implica coordinación y puede evitar que se realicen muchos estudios irrelevantes.

El segundo comentario que deseo hacer es sobre los conceptos de aleatorización y comparabilidad. Se ha subrayado que el ensayo clínico aleatorizado es el mejor diseño de investigación que existe. Yo estoy de acuerdo con esta afirmación si bajo la etiqueta “ensayo clínico aleatorizado” incluimos todos los diseños que incorporan asignación aleatoria, incluso los que imponen alguna restricción a la aleatorización. Cara a la inferencia causal el aspecto crítico es la comparabilidad, la aleatorización es sólo una técnica al servicio de este objetivo. Hago este matiz para destacar que la forma de concretar la técnica de la aleatorización debe variar para conseguir el objetivo de comparabilidad. Enlazando con uno de los problemas que ha planteado el profesor Garattini, cuando el tamaño de las muestras es pequeño o moderado, la consecución del objetivo de comparabilidad se ve favorecido si se imponen restricciones a la aleatorización mediante el bloqueo de variables pronósticas importantes. Las diversas variantes del diseño de bloques permiten incrementar la precisión de las estimaciones cuando se trabaja con grupos pequeños o moderados. Otra forma de reducir la amplitud de los intervalos de confianza es el control estadístico de aquellos factores de riesgo que se conoce pueden confundir los resultados. En definitiva, lo que pretendo poner sobre la mesa son soluciones modestas, desgraciadamente parciales, pero aplicables (y exigibles por parte del comité) en todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados que previsiblemente continuarán teniendo graves problemas de reclutamiento.

El tercer comentario que deseo realizar tiene que ver con el control de la calidad de los datos. En este sentido me ha parecido muy interesante la intervención de la Dra. Arboix destacando la conveniencia de que el comité evalúe el proceso seguido para obtener los datos. Una de las etapas de la investigación empírica sobre la que reclamaría mayor atención es la de gestión de datos. Considero necesario mejorar las estrategias que se utilizan para incrementar la integridad y la calidad de los datos, de otra forma no se puede garantizar que el mérito científico y ético que se le ha reconocido al protocolo se plasme en la realidad.

En cuarto y último lugar, quiero retomar la alusión al relativismo que hacía el profesor Benatar en su ponencia. Creo que no se puede acusar de relativismo a una institución que adapta sus estrategias de intervención a la situación en la que debe intervenir. Si dicha intervención se ha diseñado respetando unos mínimos éticos, la labor de contextualizar un objetivo y un plan de actuación me parece lícita y necesaria. Como investigadora interesada en la percepción y gestión del riesgo, les planteo el “contextualismo” como una postura que pretende superar las limitaciones tanto del realismo como del relativismo extremo. Me gustaría conocer su opinión sobre este tema.

**Joan Roca.** Soy pediatra. La primera parte de mi intervención la quería destinar un poco a lo mismo que mi compañero el Dr. Camacho, a hablar un poco de que hay una cierta injusticia en cuanto a los fármacos destinados a pediatría, pero esto ya lo ha dicho él.

Lo siguiente que quisiera comentar es que siguiendo un poco, al hilo de la charla del profesor Garattini, él hablaba de los criterios de ética, de las condiciones con que se analizan los estudios, y al final nos ponía una serie de resultados que, de alguna manera, ponían un poco en duda que los comités de ética puedan realmente garantizar unos buenos resultados. Es decir, había unos resultados confusos o que podían dar lugar a interpretaciones o que realmente no demostraban una eficacia clara de los fármacos. De alguna manera, uno piensa que si algún culpable puede haber, aparte del investigador, también podría ser el comité de ética. Pero yo me pregunto, ¿el comité de ética realmente es responsable de los resultados? o ¿hasta qué punto se tiene que hacer responsable de los resultados el comité de ética? De alguna manera parece que sí, que de alguna forma tendría que haber una cierta garantía de que los mismos personajes que intentan defender al sujeto de investigación, tuvieran una

cierta responsabilidad de defender a los sujetos a los cuales se les van a aplicar los resultados del ensayo clínico. Pero esto creo que, concretamente en nuestro contexto, se aparta mucho de las capacidades e incluso de las posibilidades reales de lo que un comité de ética pudiera hacer. Es decir, controlar resultados o controlar la información que a partir de los resultados se transmite.

**Manuel Canivell.** Quisiera hacer alguna observación sobre lo que se ha comentado aquí y sobre todo un tema que creo que podría ser importante: hablando de los estándares, no solamente de investigación, no solamente estándares éticos, sino estándares de calidad que se utilizan normalmente en la industria farmacéutica. En el mundo occidental, estos estándares van variando casi de año en año, van aumentando sus exigencias. Realmente, los estándares que hoy tenemos, en muchos aspectos, tanto éticos como en aspectos de producción, etcétera, son bastante distintos de los que teníamos hace cinco años y completamente distintos de los de hace diez años. Comparando el momento contextual de hace diez años, tampoco podíamos decir que tuviéramos una asistencia o una ética muy defectuosa, sino que teníamos la que tocaba, la que nos correspondía para aquella época. Esta es una idea que ha dado el Dr. Abel en este sentido. En el caso de la industria farmacéutica, debido a estos estándares, o sea, debido a que básicamente la farmacopea y las autoridades sanitarias van rebajando cada vez más los criterios de calidad, es decir los van acercando cada vez más, permiten menos variaciones, hay que preguntarse si tiene sentido o tendría sentido el que estos productos que hace 10 años o hace 2 o 3 años cumplían los estándares de farmacopea europea, pero que hoy, debido al estrechamiento de márgenes, no son aceptables por la farmacopea europea o norteamericana, estos productos que la industria mundial está tirando por toneladas, pudieran ser aprovechados en países como África o países del Tercer Mundo.

**Solomon R. Benatar.** Es una pregunta difícil de responder, porque no sé en qué medida se están desechando los medicamentos en la actualidad y cuáles son las razones para hacerlo. Si, por ejemplo, hubiera un lote de antibióticos que hubiera alcanzado la fecha de caducidad, se plantearían dos cuestiones. ¿Se iban a vender estos antibióticos a un menor precio a un país en desarrollo, o se iban a entregar a un país pobre? Creo que existe una diferencia entre vender a un menor precio y entregarlos gratuitamente. También me gustaría saber cuántos



les son los límites de confianza en lo relativo a la actividad biológica de estos antibióticos en concreto. Si, por ejemplo, en una determinada fecha un lote concreto de antibióticos ha caducado, ¿cuál sería su eficacia biológica de estos fármacos, por ejemplo, un año después de esa fecha? ¿Sería un 10% menos eficaz, un 90% menos eficaz o un 100% menos eficaz? Sin ese conocimiento de la actividad biológica de un determinado producto, no podría generalizarse acerca de la forma en que deben usarse los fármacos. Si el motivo para venderlos a menor precio fuera obtener unos ingresos adicionales de medicamentos que ya no podían utilizarse en el país de producción, y si ello fuera a hacerse sin conocimiento alguno de la actividad biológica de los productos, me opondría por completo a la idea de una venta paternalista de estos medicamentos, como ropa de segunda mano. Pienso, pues, que necesitamos una información más empírica. Sea cual sea el fármaco de que se trate, debemos tener un cierto conocimiento de los riesgos de que este fármaco sea eficaz o peligroso en algún sentido. Si fuera posible obtener una información sobre estas cuestiones relativas a fármacos como antibióticos, antihipertensivos, antipsicóticos o medicamentos para el tratamiento del sida, así como datos específicos respecto a la posible actividad biológica y también los posibles riesgos asociados al uso de estos fármacos, podríamos estar en una mejor posición para responder a la pregunta planteada. Sin esta información, creo que sería una falta de respeto a la dignidad de otras personas la venta o incluso la entrega gratuita de estos fármacos. Si yo fuera el receptor de estos medicamentos, las preguntas que plantearía serían las siguientes: ¿qué tipo de regalo estoy recibiendo o por qué producto estoy pagando una cantidad de dinero baja, por algo que funciona o por algo que no funciona, por algo que va a ser tóxico? No estaría dispuesto a recibir estos productos sin conocer las respuestas a estas preguntas.

**Sergi Erill.** Se ha hablado un par de veces, muy recientemente, de la falta de estudios clínicos para la introducción de nuevos fármacos en pediatría. Y se ha hablado con más anterioridad de la falta de desarrollo de vacunas contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se ha culpado en ambos casos a la industria farmacéutica de esta falta de desarrollo. Quizás. Pero, ¿se han preguntado ustedes hasta qué punto la sociedad no tiene la culpa de esto? ¿Es que es fácil para una industria farmacéutica promover un ensayo clínico en un hospital pediátrico exponiéndose a que a la mañana siguiente aparezca en cualquier revista de mayor o menor difusión un titular enorme diciendo: “experimentan con niños”? ¿Por qué no se ha desarrollado una vacuna frente al virus

de la inmunodeficiencia humana cuando fue tan fácil desarrollar una frente al virus de la viruela? Porque la sociedad no admitiría hoy en día la introducción de una vacuna a no ser con unas garantías que, desde un cierto punto de vista, no dejan de resultar obstáculos. Imagino que resulta difícil de aceptar, pero cuando nos enfrentamos ante muchos problemas actuales de la medicina y la terapéutica es necesario plantearnos si la sociedad, en conjunto, no tiene parte de culpa.

**Carlos Alonso.** Yo quisiera responder a lo que, a mi provocación, dijo el Dr. Carné. Realmente yo estaría contentísimo de que se supiera por qué no funciona en determinadas poblaciones la vacuna basada en péptidos. ¡Ojalá eso fuera cierto! Yo quisiera saber que eso es cierto. Pero esto nos plantea un problema que yo creo que es mucho más grave todavía que el anterior. Para saber cómo funciona una vacuna que actúa de formas muy distintas en poblaciones diferentes, hace falta hacer los ensayos pertinentes. Yo me pregunto si algún estándar ético permitiría que eso se hiciese con esa sola finalidad, siendo así que el conocer eso probablemente nos iba a dar muchas pistas de cómo construir una vacuna. Yo creo que casi ningún comité de ética permitiría que eso se hiciese: saber porqué no ha funcionado en una población determinada un producto vacunal.

Eso nos plantea también otro problema: el de la invalidez en la mayoría de los casos, ahora lo sabemos, de los modelos experimentales de investigación. Es decir, hay vacunas que funcionan muy bien, por ejemplo, contra leishmania en algunos animales y cuando se lleva a un animal superior, como es el perro, no funciona. Desde luego, si se lleva al hombre no funciona. Sabemos ahora muchísimos más que antes al respecto. Antes se pensaba que, casi directamente, de la investigación en animales se podía llegar a la investigación humana. Eso plantea también otro problema, el que dijo al principio el Dr. García Alonso. ¿Cómo podemos evaluar los beneficios-riesgos? Si podemos trasladar los beneficios de la experimentación animal, podemos presuponer que va a haber beneficios. Pero, realmente, es muy difícil, sobre todo en drogas o en vacunas, extrapolar lo que puede suceder en un ratón Balb/C a lo que puede resultar en un perro o a lo que puede resultar en humanos. No hay más remedio que hacer la investigación, y eso nos plantea un problema ético muy serio, en el sentido de que evaluar los beneficios es realmente muy difícil cuando el salto de la experimentación animal al humano es muy complicado.

Esto tiene que ver con un problema actualmente muy importante, el de la terapia genética. Voy a exponer aquí un caso en el cual, realmente, es complicado solventar ese problema. Por ejemplo, la terapia genética para tumores, gliomas, en animales de experimentación funciona, con lo que se llaman genes suicidas, prácticamente al cien por cien. Después, esto se aplica a humanos y es el cero por ciento. Si se quiere extrapolar al humano lo que se había hecho en animales, primer fallo. Segundo fallo, únicamente se permite hacer esta investigación en aquellos pacientes que tienen metástasis y muchas metástasis. Yo estuve en la primera investigación que hizo Rosenberg con respecto a melanomas. Evidentemente no se puede extrapolar el efecto sobre un tumor localizado primario a los enfermos que ya tienen metástasis. Pero ¿qué comité de ética va a permitir que se haga terapia genética con genes suicidas en pacientes que solo tienen tumores primarios pequeños? Ninguno. De aquí, ¿qué se deduce? Que la terapia genética no sirve para nada.

Nos estamos planteando problemas muy reales que necesitan ser evaluados. Eso no quiere decir que bajemos los estándares, pero sí quiere decir que probablemente, como se ha dicho en la intervención anterior, la sociedad tiene no solamente que asumir riesgos sino también que asumir las cargas de los daños que se puedan seguir de la experimentación. Yo no sé si somos conscientes, como sociedad, de que efectivamente la progresión del conocimiento lleva muchos pesares. Hay que reducir esos pesares, pero probablemente no va a haber forma de hacerlo si queremos que realmente las cosas progresen. Evidentemente, tenemos que controlar muy bien que esas cargas sean lo mínimas posibles.

**Victoria Fumadó.** Quisiera añadir a la intervención del profesor Benatar, cuando respondía al Dr. Canivell, que, además de conocer la actividad biológica con los remanentes de medicamentos y de material médico que procede del primer mundo para el tercer mundo, hay que tener en cuenta también las necesidades de los países en vías de desarrollo, porque muchas veces caemos en la tentación de tener un remanente de un medicamento que realmente no necesita aquel país, que tiene otra necesidad. Y se tiende a decir que, como sobra, puede ser una ayuda, pero no es la necesidad que tiene aquel país. Creo que, en cuanto a cooperación o intervención o investigación en países en vías de desarrollo, se tiene que ser mucho más estricto desde la posición que nos da el estar en un país rico.

**Fernando García Alonso.** Por las últimas intervenciones, me empiezo a encontrar algo entusiasmado por el camino que lleva la discusión. Hemos partido de la base de decir que el 80% de los ensayos clínicos que se hacían no valían para nada. Y ahora hemos llegado a otra posición en la cual estamos reclamando más ensayos clínicos en niños, estamos reclamando más ensayos clínicos en terapia génica, estamos reclamando más ensayos clínicos en el Tercer Mundo.

Hemos partido de un punto al otro. Parece que juntando ambas posiciones, no es un problema de cantidad sino de calidad. Lo que estamos reclamando es hacer más ensayos clínicos y mejores. Creo que el profesor Garattini estará de acuerdo conmigo. Si ese 80% de estudios inútiles (que probablemente no serán un 80%; podríamos decir 80 como 40 como 50; pongamos que la mitad); si esos ensayos inútiles no los hacemos y los sustituimos por ensayos clínicos en pediatría, en terapia génica, etcétera, llegaríamos a una situación global interesante. A mí me parece que es muy importante que recordemos que se hacen, globalmente, menos ensayos clínicos de los que sería deseables. Mi punto es que el número de ensayos clínicos que se hacen es menos de los que serían deseables, aunque yo propondría aumentar la cantidad y también la calidad, quitar los “inútiles” y meter algunos de los “útiles”.

¿Por qué esto es muy importante? ¿Por qué es muy importante que hagamos muchos ensayos clínicos? ¿Por qué tenemos limitaciones si no hacemos los que debiéramos? Se ha dicho en dos ocasiones y yo quiero reforzarlo, porque es muy importante. Nos preocupamos demasiado de los problemas éticos en investigación clínica y nos olvidamos de los problemas éticos en asistencia. Es decir, la incertidumbre en la asistencia médica, desde mi punto de vista, plantea problemas éticos mucho más importantes que, valga la expresión, “cuatro pacientes” a los que se les hacen ensayos clínicos. Por lo tanto, mi punto sería que tratemos de conseguir que se hagan más ensayos clínicos. Creo, recogiendo el testigo que antes el Dr. Díaz Villoslada ha propuesto, que el Fondo de Investigación Sanitaria, en este momento, (lo comentaba antes con algunos compañeros), está poniendo en marcha un programa para financiar con fondos públicos ensayos clínicos. Creo que esto es muy importante porque, en la línea de hacer más ensayos clínicos y mejores, financiando con fondos públicos ensayos clínicos, podremos atender ensayos clínicos en los que la industria farmacéutica, de modo natural, no está interesada. Y quizás nosotros podamos forzar que se hagan ensayos clínicos en niños o en terapia génica o en otras cir-

cunstancias en las que son útiles. Simplemente quería decir que me sentía cómodo cuando la discusión va hacia este punto, hacia el punto de que hay que hacer más ensayos clínicos porque probablemente la incertidumbre en la que se encuentra la asistencia causa problemas éticos gravísimos, de los que a veces no se habla.

**Victoria Camps.** Primero quería, por alusiones, y antes de comentar lo del Dr. Alonso, decir una cosa sobre ciencia y ética, porque a lo mejor no entendemos todos lo mismo con ambos términos. Una de las cosas que me parece que se han puesto de manifiesto con los comités de ética es que la profesionalidad científica es un principio ético fundamental. Me parece que esto es bastante indiscutible. Lo primero que hay que valorar es si las cosas están bien hechas y luego empezar a ver si se cumplen los principios de autonomía, de justicia, de beneficencia, etcétera.

Por otro lado, creo que hay como dos grandes temas sobre los que estamos discutiendo todo el rato, que además convergen: qué ensayos clínicos estamos haciendo y qué ensayos clínicos deberíamos hacer, que es en lo que incidía ahora el Dr. García Alonso, para lo cual parece que estamos continuamente apelando a instancias que cada vez estén más por encima de las distintas dependencias y parcialidades, para que puedan determinar qué es lo más importante. Esto es muy complicado y muy difícil y, como decía antes el Dr. Abel, tiene que ver con problemas macro, que son los que se refieren al mundo en general. Quizá ese sea el aspecto más positivo de la globalización. Creo que no hay que perder de vista que hay una globalización que es positiva, que consiste en preguntarse, como lo hacía el Dr. De los Reyes: ¿cuáles son los mínimos que hay que compartir? Y cuando se trata de priorizar y decir qué ensayos son los mejores, cada vez tendremos que irnos poniendo a un nivel superior, más amplio y más abierto. No hay más remedio que apuntar a eso, aunque parezca utópico. No debemos obviarlo.

La otra gran cuestión que ha salido y que incide más en el tema de hoy, es el de cuáles son los estándares científicos y éticos que tenemos y si es legítimo relativizarlos. Me ha gustado mucho que saliera una palabra: “contextualizar”, porque si hablamos de estándares más altos o más bajos estamos absolutizando los términos, y los absolutos no existen. Podemos perfectamente aceptar que hay unos mínimos éticos, unos estándares mínimos que son universales,

pero que tienen un problema: son demasiado abstractos. Y como son demasiado abstractos, hay que aplicarlos relativizándolos. Relativizar significa correr riesgos. El profesor Benatar decía que se necesita más evidencia empírica para saber cuáles son los riesgos que corremos si, por ejemplo, utilizamos un medicamento que ya está caducado y por lo tanto ya no es tan eficaz. Obviamente necesitamos información, necesitamos más base empírica, pero quizá la pregunta que haya que plantearse es si es mejor correr riesgos. El Dr. Bayés decía que en según que países es mejor amamantar al niño, corriendo el riesgo de que se infecte de sida, que no amamantarlo. ¿Es legítima esta pregunta? Desde una perspectiva de absolutismo ético, decimos que no. Ningún riesgo es permisible. Pero como somos muy imperfectos y el mundo es lo que es, y lo que hacemos es poner parches y no redimir al mundo, yo creo que esta pregunta ha de ser posible, hay que podérsela plantear.

**Silvio Garattini.** Se han debatido muchas cosas y uno tiene la tentación de intentar responder a todas y cada una de las cosas que se ha dicho. Intentaré comentar algunos puntos. En primer lugar, por lo que respecta a la respuesta del profesor Benatar a la pregunta provocativa -si tenemos antibióticos que han caducado, ¿por qué no entregarlos a países en desarrollo?-, quisiera ser un poco cínico al responder que si realmente se supiera que estos fármacos pueden ser eficaces durante otros dos años, lamentablemente no irían a parar a países en desarrollo. Se modificaría su fecha de caducidad. Creo que su respuesta ha sido adecuada.

En general, estoy de acuerdo con la Dra. Camps en que debemos considerar siempre el riesgo en comparación con el beneficio. Pero esto es lo que hacemos cotidianamente en medicina. La mayor parte de los fármacos que estamos utilizando para el tratamiento de los tumores son cancerígenos, pero asumimos el riesgo de que aparezca un cáncer al cabo de diez años, puesto que esperamos conseguir que el paciente llegue a vivir diez años. Creo que la relatividad de lo que estamos haciendo se pone de manifiesto en todas las actividades médicas que llevamos a cabo.

Quisiera comentar el problema planteado por mi afirmación provocativa de que un 80% de los ensayos clínicos son inútiles. No existe una contradicción entre el hecho de que sean inútiles y el hecho de que necesitemos mejores ensayos clínicos o que existan áreas de conocimiento amplias en las que no se rea-

liza investigación. De hecho, ésta puede ser una de las razones de que no dispongamos de ensayos de mejor calidad, puesto que se realizan muchos ensayos con una calidad muy baja. No hay contradicción alguna, más bien al contrario.

Acerca de culpar a la industria, creo que de hecho no la estamos culpando. Este extremo debe comprenderse bien. Mi opinión es que debemos culpar evidentemente a la industria, como a cualquiera, cuando no hace las cosas bien o cuando intenta realizar ensayos de una forma que muestren unas ventajas de sus medicamentos que no son reales. Pero ésta es una actitud general que debemos tener con todo el mundo cuando ocurren estas cosas. No estamos culpando a la industria. De hecho, yo atribuyo la culpa al hecho de que deleguemos tan sólo en la industria la investigación de los fármacos. Éste es el origen del problema, que no radica en la industria sino en la comunidad científica, en los políticos, en el gobierno, en Europa. Me gustaría que quedara bien claro que no culpo a la industria sino al hecho de que se delegue por completo en ella la realización de los estudios. Algunos de los aspectos han sido comentados ya por quienes me han precedido en el uso de la palabra, pero quisiera presentar tan sólo brevemente una lista, bastante larga, de lo que necesitamos en cuanto a salud pública en comparación con lo que tenemos porque la investigación de la industria nos los proporciona:

- Niños. Se ha comentado ya este extremo. Nadie realiza investigación con ensayos controlados en los niños, y los fármacos se les administran sin conocer si son realmente eficaces en ellos. Existe una declaración muy taxativa de la *British Paediatric Association* que afirma que no debe permitirse la administración de un fármaco a un niño si no se ha realizado un ensayo clínico controlado que la haya estudiado. Creo que esto es un ejemplo. ¿Por qué no realizamos estudios en niños? Porque no es rentable económicamente. Resulta demasiado costoso en comparación con el tipo de prescripción que puede obtenerse.
- Podemos mencionar las enfermedades tropicales. ¿Quién trabaja en enfermedades tropicales? Son las enfermedades que afectan a un mayor número de pacientes. Pero, ¿qué tipo de investigación se está realizando respecto al desarrollo de nuevos fármacos? Casi ninguna, en comparación con la magnitud de problema que representan las enfermedades tropicales. Tenemos millones y millones de personas que están sufriendo estas enfermedades y no se hace nada para producir medicamentos, mientras que estamos gastando una gran cantidad de dinero para producir otro pro-

ducto antihipertensivo cuando disponemos ya de 60 o 70 en el mercado. Ésta es una consecuencia de delegarlo todo en la industria.

- Tomemos el caso de las enfermedades raras. Existen unas 5.000 enfermedades de este tipo que constituyen más del 10% del total de la patología grave existente en el mundo. ¿Quién realiza investigación en el campo de las enfermedades raras? Nadie, puesto que no tiene interés. La investigación no retornará lo que se haya invertido en el desarrollo de un fármaco de este tipo. El número de pacientes es demasiado bajo para que haya un beneficio económico.
- Existen otros muchos aspectos de este tipo. Con todos los fármacos existe una parte de pacientes que no responden a ellos. Consideremos, por ejemplo, la depresión, en la que tan sólo un 30% de los pacientes responden a la medicación. El setenta por ciento responden al placebo o no responden en absoluto. ¿quién realiza estudios para encontrar fármacos útiles para los pacientes que son resistentes a los medicamentos de uso habitual? Nadie. No es económicamente rentable.
- Comparación. ¿Quién está realizando realmente estudios para comparar los fármacos que están comercializados y tienen la misma indicación? Nadie, porque si se hace una comparación adecuada, es posible que se compruebe que un fármaco es mucho mejor que el otro, y ello hará que éste último quede fuera del mercado. Desde el punto de vista de salud pública, es extraordinariamente importante saber cuál es el mejor fármaco en comparación con los que tienen una eficacia inferior.
- He mencionado antes el número de pacientes que es necesario tratar en ciertas enfermedades, como las enfermedades crónicas, para obtener un beneficio. Si se trata a 1.000 pacientes y 900 de ellos reciben el tratamiento sin que se consiga ningún efecto positivo, el beneficio obtenido afecta tan sólo a unos pocos. ¿Quién realiza investigación para poder reducir este número? Si se averiguan cuáles son los factores de riesgo, en vez de tener que tratar a 1.000 podrá tratarse a 100 y ello constituirá una ventaja, puesto que sólo serán 90 los que sean tratados inútilmente. ¿Quién está haciendo esto? Nadie, porque no hay recursos y porque, aun cuando se realicen los estudios, no aportarán un beneficio a la industria. Reducirán notablemente sus ventas y reducirán la prescripción.



- Consideremos otro aspecto que es extraordinariamente importante en la actualidad. En la actualidad debemos tratar sobre todo enfermedades crónicas; los pacientes presentan diversos factores de riesgo: tienen hipercolesterolemia, están hipertensos, pueden ser diabéticos y pueden sufrir una nefropatía. Tenemos que utilizar un gran número de medicamentos para tratar todos estos factores de riesgo. ¿Quién está realizando investigación para averiguar si es necesario realmente tratar todos los factores de riesgo o si es suficiente tratar tan sólo dos de ellos para obtener el mismo resultado? Nadie, porque es más rentable económicamente y es más cómodo utilizar muchos medicamentos en vez de usar unos pocos que tal vez podrían dar los mismos resultados.

Está claro pues, que al delegarlo todo en la industria, la distancia entre lo que el público y los pacientes necesitan y lo que reciben se incrementa en vez de reducirse. Ello exige lo que he comentado anteriormente: unos fondos económicos independientes para realizar esta investigación. Nunca podremos dar respuesta a alguna de estas necesidades que he descrito si no disponemos de fondos independientes. ¿Cómo vamos a hacerlo? Es nuestra responsabilidad. Es responsabilidad de la comunidad científica y no de alguien que vive en la luna. Es nuestra responsabilidad dirigirnos a los gobiernos y convencerles de que debemos hacer este tipo de cosas. El Dr. Alonso ha afirmado, acertadamente, que estamos haciendo una gran cantidad de investigación redundante. Pero, ¿por qué? Porque en Europa tenemos 15 países con 15 programas oncológicos que son exactamente iguales. Repetimos 15 veces lo mismo y no tenemos la valentía de decir: establezcamos un fondo común y utilicémoslo para mejorar lo que estamos haciendo, de manera que haya menos trabajo repetitivo y más trabajo innovador.

Creo que el Dr. Alonso ha planteado algunos de estos puntos. Necesitamos una actitud diferente cuando hablamos de ensayos clínicos, cuando repetimos cosas que son siempre las mismas o cuando intentamos nuevas cosas. Ciertamente existe un riesgo al hacer cosas nuevas, pero es entonces cuando están justificados los ensayos clínicos, cuando intentamos ir más allá de las fronteras que se han establecido. En este caso, sólo tenemos que tener buenas ideas, buenos datos preclínicos y pruebas convincentes de que existe la posibilidad de que lo que estamos haciendo pueda proporcionar resultados importantes (lamentablemente, a veces, a expensas de una toxicidad). Pero debe

haber un riesgo calculado si queremos mejorar. Creo que los comités de ética debieran abrirse a aceptar el riesgo cuando hay ventajas realmente importantes para el público. Pero no debieran aceptar, en cambio, riesgo alguno, cuando no hay beneficio, puesto que en última instancia será tan sólo un tipo de trabajo repetitivo que no permitirá establecer finalmente si algo es mejor o peor de lo que ya tenemos.

Otra cuestión que quiero comentar es que, en respuesta al problema de los ensayos clínicos controlados, éstos son ciertamente el mejor instrumento de que disponemos hasta el momento para establecer la eficacia de los medicamentos. No debemos pensar que todos los ensayos clínicos controlados deben incluir a un gran número de participantes. Existen distintos tipos de ensayos controlados. Existe, por ejemplo, una técnica que es también un ensayo clínico aleatorizado, pero en la que en vez de realizar una asignación aleatoria de los pacientes, se asignan aleatoriamente los tratamientos en un mismo paciente. Pueden realizarse ensayos adecuados en un mismo paciente cuando se dan las condiciones adecuadas para ello, es decir, cronicidad, etc. Se asignan aleatoriamente distintos períodos de tratamiento, por ejemplo con un placebo o con el fármaco de referencia, con el nuevo fármaco. Ésta es una metodología muy importante cuando la enfermedad en cuestión es adecuada para este tipo de estudios.

Existe otro problema que quisiera destacar. El comité de ética no es sólo responsable de la aprobación del protocolo. También tiene la responsabilidad de efectuar un seguimiento de lo que ocurre al aplicarlo. En realidad, ¿quién decide suspender un estudio en los casos en que existen pruebas claras de que los resultados son abrumadoramente positivos o negativos? Es el comité de ética quien lo hace, y por tanto quien debe realizar el seguimiento. Es el comité de ética el que debe asegurarse de que al final del estudio se llegue a algún tipo de presentación de los resultados. Y existe la esperanza, más que la realidad, de que sea el comité de ética el que exija que se publiquen de alguna forma los estudios con resultados negativos para que lleguen a conocimiento del público, puesto que sucede que un gran número de estudios clínicos con resultados negativos no llegan a publicarse nunca. Ello hace que nadie conozca estos resultados y que exista el riesgo de que se repitan estudios que ya se han realizado sin resultado. Ciertamente ello no es en absoluto ético, pero el comité de ética puede no saber que existen ya ensayos previos. Es importante, pues, publicar también los resultados negativos.

**Joaquín Carballido.** Hablo desde mi doble condición de investigador clínico en el área de conocimiento de la Urología, y desde la responsabilidad de ser presidente del comité de investigación clínica del Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro, en Madrid. Quería sumarme a la línea de entusiasmo progresivo con la discusión y que previamente comentaba el Dr. García Alonso. Entiendo que estamos moviéndonos en escenarios un tanto diversos, pero que efectivamente sí tiene puntos comunes en relación con toda la dimensión de los problemas de la investigación clínica, y quisiera añadir un elemento que creo que no se ha tratado en exceso y que se refiere a un aspecto particular español y que no es otro que la consideración del marco asistencial actual de la sanidad española. Creo que esto es importante para entender cuál ha sido la progresión alcanzada en los últimos cinco años en la investigación clínica, ya que no es posible analizar toda esta temática fuera de ese contexto. En ese punto me parece imprescindible enfatizar de una manera muy clara el papel positivo ejercido por la actividad de los comités éticos de investigación y de forma más concreta desde 1994.

No sé si son las agencias de evaluación de tecnología sanitaria. No sé si debe ser el Fondo de Investigación Sanitaria. No sé si debe ser el Ministerio de Sanidad. No sé si debe ser el Insalud, pero hay que seguir progresando y dar respuesta a temas muy concretos, como son los aspectos de investigación clínica, como se ha comentado, en pediatría, en psiquiatría, en la investigación que no implica fármacos, como por ejemplo la tecnología quirúrgica, aplicación de termoterapia, criocirugía, historia natural de las enfermedades, etc. Creo que uno de los puntos importantes en este momento, y contando además con la experiencia de nuestros ponentes, sería plantear si se puede contribuir en algún sentido a encontrar cuál es el camino adecuado hacia una mayor profesionalización de la investigación clínica, al premio y al castigo de los buenos investigadores, a su influencia en la carrera profesional, para su potenciación, ya que realmente hay que dejar muy bien establecido que esta actividad no es un “hobby” sino algo realmente muy importante y trascendente, que genera riesgos y que nos apetece ejercer como debe hacerse.

**Solomon R. Benatar.** Quisiera hacer algunos comentarios finales si es posible. En primer lugar, por lo que respecta al contexto y el relativismo de la investigación en los países en desarrollo, un tema que no he comentado con gran detalle. Les he presentado un editorial que escribí en respuesta al editorial apa-

recido en *The New England Journal of Medicine*, a un editorial anónimo de *The Lancet* y también a un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine*, en los que se critica como poco éticos a los estudios de transmisión del VIH que se realizaron en Tailandia y Sudáfrica. Se establecía una analogía entre el experimento de sífilis de Tuskegee y los ensayos controlados de AZT-placebo llevados a cabo en África. Sin embargo, existen enormes diferencias entre el experimento de Tuskegee y los estudios de transmisión del VIH, cuidadosamente preparados, que fueron diseñados de manera conjunta con especialistas en bioética y comités de ética. Mi editorial llama la atención respecto a la necesidad de algo más de humildad, en cuanto a la aplicación de unas normas denominadas absolutas sin tener en cuenta el contexto. Espero que lean el editorial y los artículos a los que responde y evalúen los argumentos en uno y otro sentido. He intentado ilustrar que es posible tener en cuenta cuestiones moralmente relevantes, y que en función de ello es posible diseñar ensayos que sean también éticos en un contexto diferente. Ésta es la cuestión que quiero señalar acerca de la relatividad de los estudios.

Quisiera comentar también algunos otros puntos relativos a las conversaciones que hemos tenido a lo largo de la reunión. En primer lugar, quisiera empezar presentando lo que me parece que son afirmaciones incontestables. La primera afirmación es que las consideraciones éticas son cruciales en todo trabajo científico y médico. Nadie negará este extremo. El segundo punto es que, a pesar de todo el esfuerzo invertido en la investigación científica durante muchas décadas, hemos visto que hoy en día continúa realizándose mucho trabajo científico de mala calidad. Así pues, aunque afirmamos ser científicos en nuestra intención, aunque la ciencia ha hecho aportaciones fantásticas a la medicina, estamos de acuerdo en que aún hoy se hace una gran cantidad de ciencia de mala calidad. Intentamos, pues, mejorar la ciencia, practicar una medicina basada en la evidencia y mejorar la forma en la que llevamos a cabo nuestros estudios científicos, con objeto de que la ciencia que hemos venido haciendo durante muchos años sea aún mejor. Estas afirmaciones no son discutidas. Quisiera señalar que sólo en las últimas décadas hemos empezado a hablar de ética en medicina y de ética en investigación. Nos encontramos en una fase aún más temprana de nuestro conocimiento de lo que significa trabajar de una forma ética, pero estamos progresando. Esta reunión constituye un progreso. Esta reunión tal vez no se hubiera realizado hace cinco o diez años. Tenemos comités de revisión ética que no funcionan tan bien, pero que están

intentando mejorar. No hemos formado suficientemente a los miembros de los comités de ética, pero estamos empezando a comprender que debemos hacerlo. Con la ayuda de filósofos y de otros expertos, estamos iniciando un programa para intentar mejorar la ética de la medicina. Así pues, debemos luchar por una medicina más basada en la ética que en el pasado, con independencia de lo bien que pensemos que hemos actuado hasta ahora. Podemos hacerlo mejor. Estoy seguro de que todos estaremos de acuerdo en estas cuestiones.

Quiero sugerir ahora algo distinto, algo que sí es polémico y que ha sido lo que ha impulsado mi presentación anterior. Por muy bien que pensemos que hemos actuado, sea cual sea el progreso que pensemos que hemos realizado, me parece que nuestro mundo se encuentra en una situación precaria. El progreso futuro dependerá no sólo de continuar haciendo lo que hacemos bien y de encontrar nuevas formas de hacer las cosas, sino también de desarrollar un paradigma para reflexionar sobre lo que estamos haciendo. Será necesario que comprendamos que gran parte de lo que se hace en medicina y en ciencia es insostenible. Los recursos que se están consumiendo, el grado en el que se modifica la práctica de la medicina, el grado en el que algunas cuestiones son investigadas en exceso y otras de manera insuficiente, requieren un cambio en el modo de pensar, con objeto de restablecer el equilibrio. Éste es el reto más importante con el que nos enfrentamos, ya que este cambio de planteamiento es casi como intentar cambiar nuestras creencias religiosas. Es necesaria una extraordinaria capacidad de perspectiva para comprender que el establecimiento de prioridades, el racionamiento, la asignación de recursos de manera racional son cuestiones que no han sido suficientemente abordadas. El reto del futuro radica en abordarlas con energía.

Por último, quisiera decir que les he dejado dos documentos que creo que les pueden ser útiles. El primero, al que hice referencia en mi presentación se titula *On being a scientist* (¿Qué es ser un científico?) y describe algunas de las cuestiones que deben formar parte de la formación de los científicos para que lleguen a ser mejores. El otro es un documento elaborado por profesores de ética de Londres, en el que se intenta definir un plan de estudios complementario sobre lo que deberíamos intentar enseñar en la actualidad a los estudiantes de medicina en las facultades, para que en el futuro hubiera médicos más éticos. Nuevamente, pienso que estamos tan sólo al inicio de un largo camino de progreso hacia el futuro. Sin embargo, no soy pesimista, sino optimista.

Pienso que estamos haciendo ciertos progresos y que debates como el de hoy aportan más preguntas que respuestas. Pero esto es bueno, significa que pensamos, que hablamos, que discutimos temas complejos y que no pretendemos que en un día podamos encontrar soluciones a todos estos difíciles problemas. El hecho de que debatamos sobre estos temas y de que deseemos abordarlos es una prueba del progreso.

**Francisco de Abajo.** Solamente quería hacer dos comentarios sobre algunas cuestiones que han surgido anteriormente. Creo que en el fondo estamos de acuerdo en qué investigación debe hacerse, cuándo debe hacerse menos, cuándo debe hacerse más. El problema es que a veces somos esclavos de nuestras propias palabras y decimos cosas que, realmente, luego, cuando se piensan, son el motivo de la discordia. Por ejemplo, se dice que delegamos la iniciativa a la industria farmacéutica. ¿Pero es que alguien tiene el monopolio de la investigación, que tenga que delegar esto? ¿No hay algo que se llama iniciativa privada y que hay que dejarla espontáneamente? ¿No es uno de nuestros valores en la sociedad actual? Por supuesto. Es imposible poner puertas en este sentido. O por ejemplo, delegamos el ensayo clínico, que es el mejor método que tenemos, como si lo hubiéramos inventado nosotros y lo dejáramos a la industria farmacéutica. No es así. Los métodos están ahí y la iniciativa está ahí y lo que hay que hacer es tratar de potenciar la iniciativa pública en los temas que sean claramente de salud pública. En el fondo yo creo que estamos de acuerdo, si utilizáramos las palabras correctamente.

En segundo lugar, respecto a los mínimos éticos. Es evidente que hay que fijar unos mínimos éticos que tengan una pretensión de ser universales. Esto no significa que, excepcionalmente, no se puedan hacer salvedades. Pero los mínimos deben servir con carácter universal, se haga una investigación en el Primer Mundo o en el Tercer Mundo. Y hay criterios universales, aunque sean abstractos, que se deben aplicar a la investigación, pero creo que hay bastante consenso en que al menos hay dos: primero, el que la relación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación no sea desfavorable (no digo que no se puedan hacer investigaciones en las que sea superior el riesgo que el beneficio para el sujeto de investigación, pero esto debería hacerse excepcionalmente); como principio la relación beneficio-riesgo al menos no debería ser desfavorable. Y segundo criterio, que se puede aplicar perfectamente a las investigaciones, que la distribución de cargas y beneficios sea equitativa.

A la pregunta de ¿se deben correr riesgos para hacer investigación?. ¿Pero si corremos riesgos todos los días para hacer cualquier cosa! ¿Cuándo se deben correr riesgos? Pues, de acuerdo con estos dos criterios, cuando haya una proyección de beneficio que sea proporcional al riesgo que se corre - primer punto - y - segundo - cuando el beneficio que se obtenga de esa investigación se aplique a la colectividad que está asumiendo el riesgo. Por lo tanto, si la investigación se hace en el Tercer Mundo, que sirva específicamente para la colectividad donde se está corriendo el riesgo. Con estos dos criterios que son mínimos, lo demás habría que particularizarlo, por supuesto.

**Carlos Alonso.** Cuando yo leí los dos trabajos de los profesores Garattini y Benatar, pensaba que eran irreconciliables desde algún punto de vista. Viendo la discusión y oyéndoles a ellos veo que no son irreconciliables, pero a mí me gustaría decir algo que podría ser concluyente en este trabajo. La industria no va a resolver problemas de las enfermedades raras. Pero es que yo no sé si hace falta o se le debe pedir a la industria que resuelva estos problemas. Yo creo que es querer trasladar a otros los problemas nuestros. Nosotros, como sociedad, tenemos que solventar esos problemas y no queremos hacer el cambio de mentalidad. Queremos que sean otros los que resuelvan los problemas. Podría ser, a lo mejor, una conclusión importante de esta reunión, que no va a resolver problemas pero sí algo, el que realmente hace falta un cambio de mentalidad radical en cuanto a que tiene que haber solidaridad en los proyectos de investigación, que tienen que ser solventados por los Estados. Los Estados son los que tienen que tener una visión global de la situación biomédica y, por consiguiente, tiene que reorientar la investigación que se hace a nivel global, teniendo en cuenta todas esas cosas que no va a tener en cuenta la industria. Por mucho que queramos decir que la industria es mala, ello no va a solventar estos problemas, sino que tenemos que reorientarlos. Y hay que tener mucho cuidado en que esa reorientación no la hagan los grupos de presión de investigación que están naciendo. No son las industrias ahora las que están dirigiendo nada, sino los grupos de investigación. Hay peligro de que en esta reorientación sean esos grupos los que reorienten la investigación. Debe ser la sociedad como tal la que tome en un sentido democrático estos retos y trate de solucionarlos. La sociedad es la que tiene que reorientar la investigación a nivel global.

**Margarita Arboix.** Yo, sólo para poner más lío, coincido plenamente con el papel que deben jugar las instituciones, que deben jugar los gobiernos, que se

ha planteado aquí, y con la necesidad de establecer unos mínimos, pero voy a daros un ejemplo para que veáis cómo estos mínimos cambian absolutamente según quién sea el que los gestione. En estos momentos, otra hormona que está en la calle, y que además estos días habéis visto también en la prensa, porque se ha hecho una detención importante en España, es la BST, la somatotropina bovina o porcina. La somatotropina bovina implica que, cuando se administra a vacas en lactación, puede incrementar hasta un 30%-40% su producción lechera. Y, además, es una producción lechera de calidad, con un aumento importantísimo de proteína. En los estudios que se han hecho, y esto pasó exactamente hace un mes y medio por el comité veterinario europeo, no hay ninguna evidencia hasta el momento, de que tenga ninguna toxicidad esa leche para el consumo humano. Ahora bien, ¿queréis saber por qué en estos momentos esa hormona no está autorizada, (no está en el grupo 4, es decir, no está prohibida, pero no está autorizada)?. Por dos razones fundamentales; yo creo que una es más importante que la otra pero esto es ya subjetivo. Una y textual, y así ha quedado escrito, es porque sí que se ha demostrado que las vacas productoras de leche poco a poco, cuando se las trata con somatotropina, terminan presentando mastitis y esa mastitis es fundamentalmente inflamatoria, aunque luego hay veces que también se complica con infección. Por razones, en principio, de bienestar animal (*welfare*), se ha planteado que no se autoriza. Han sido los países nórdicos, muy concretamente los daneses y suecos, los que han puesto más objeciones a que la hormona se autorizase en ese criterio. Pero hay otra razón: las cuotas lecheras, que repercuten en Europa, no en los países que no tienen leche. Por tanto, los gobiernos son los que deciden. No es la industria, son los gobiernos. Por eso decía que ponía un poco más de leña al fuego.

**Fernando de Andrés.** No quisiera perderme en la semántica y querría contribuir a decir que todos estamos en el mismo barco, y por supuesto también la industria. Todos tenemos que sobrevivir, como comunidad. Lo que está claro, como alguien acaba de decir hace un poquitín, es que la industria no va a resolver algunos problemas, porque no está para eso, porque no es su misión, porque no tiene las motivaciones que se supone que motivan a la industria, pero alguien tendría que resolver esos problemas porque son vitales. Si se quedan sin resolver, la responsabilidad es de la comunidad. Eso es muy fácil de decir, muy filosófico, pero alguien tendrá que darse por aludido, supongo, y tomar las medidas. Supongo que hay distintas formas de tomar las medidas.



Una de ellas es que la comunidad tome la iniciativa; en muchas ocasiones debería hacerlo; se le olvida muchas veces. Otras veces, es favorecer que la industria haga el tipo de investigación que a la comunidad le interesa. A veces lo intenta; no es lo frecuente, pero ya que estamos siendo optimistas, convendría recalcarlo también. Por ejemplo para los medicamentos huérfanos. Se toman medidas administrativas para que los medicamentos que no tienen suficiente beneficio económico o para los que no es previsible que haya suficiente beneficio económico, el proceso de desarrollo les sea menos costoso, la patente les dure más, se les aconseje desde el punto de vista regulador cómo los tienen que desarrollar, etcétera. Esa es una posibilidad, en lugar de criticar simplemente a la industria. Y otra posibilidad, y con esto quiero apoyar a mi amigo, el Dr. Erill, es que una de las formas en que la comunidad evita a veces que se hagan investigaciones útiles es la llamada sobre regulación, de la cual no estamos desprovistos nosotros. Naturalmente, hay que tomar todas las precauciones posibles, pero sólo las necesarias, no todas las precauciones que se pueden tomar, sino sólo las que hace falta tomar. Eso también es una reflexión que debería quedar clara.

**Xavier Carné.** Simplemente para recomendar a todo el mundo que lea un artículo, que muchos de ustedes ya han leído, del primer número de *Lancet* de este año, que dice: ¿pueden existir ensayos clínicos institucionales en Europa? Es una pregunta de Jean Pierre Poisselle y otros. La respuesta no está muy clara.

**Manuel Canivell.** A mí me ha hecho gracia la aparición precisamente en el último momento de los medicamentos huérfanos, porque es precisamente un claro ejemplo en el cual se reducen los estándares, que era lo que yo comentaba hace un momento. Es decir, en según qué situaciones se reducen los estándares. Por otra parte, realmente, se ha comentado mucho el papel que tiene la industria farmacéutica en los ensayos clínicos. La industria farmacéutica, en parte está obligada a hacer estos ensayos clínicos por las leyes. Hay algunos ensayos clínicos que nos da la impresión de que no tienen ningún valor añadido. Sencillamente se hacen por cumplir la legislación. No tengo nada más que añadir, muchas gracias por haber asistido y espero que nos veamos en alguna otra ocasión.

## PARTICIPANTES EN LA DISCUSIÓN

**DR. FRANCESC ABEL**

Instituto Borja de Bioética de St. Cugat del Vallès, Barcelona

**DR. CARLOS ALONSO**

Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid

**DRA. MARGARITA ARBOIX**

Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona

**DR. RAMON BAYÉS**

Depto. Psicología Básica, Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Barcelona

**PROF. SOLOMON R. BENATAR**

Professor and Chairman, Department of Medecine, University of Cape Town.  
Director UCT Bioethics Center

**DR. JUAN ANTONIO CAMACHO**

Servicio de Pediatría del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

**DRA. VICTORIA CAMPS**

Fundació Víctor Grifols i Lucas

**DR. MANUEL CANIVELL**

Fundació Víctor Grifols i Lucas

**DR. JOAQUIN CARBALLIDO**

Servicio de Urología del Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro de Madrid

**DR. XAVIER CARNÉ**

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico de Barcelona

**DR. FRANCISCO DE ABAJO**

Instituto de Salud Carlos III de Madrid

**DR. FERNANDO DE ANDRÉS**

Universidad Complutense de Madrid

**DR. MANUEL DE LOS REYES**

Asociación de Bioética Fundamental y Clínica de Madrid

**DR. PABLO DÍAZ-VILLOSLADA**

Unidad de Neuroinmunología del Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona

**DR. SERGI ERILL**

Fundació Dr. Antoni Esteve

**DRA. VICTORIA FUMADÓ**

Fundación de Investigación en Salud para el Desarrollo África Viva

**PROF. SILVIO GARATTINI**

Director, Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”

**DR. FERNANDO GARCÍA ALONSO**

Fondo de Investigación Sanitaria

**DRA. MARIONA PORTELL**

Dpto. de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud, Facultad de Psicología , Universidad Autónoma de Barcelona

**DR. JOAN ROCA**

Servicio de Pediatría del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

**DR. CARLES VALLVÉ**

Fundación Institut Català de Farmacologia de Barcelona

**FUNDACIÓ VÍCTOR GRÍFOLS I LUCAS**

Jesús i Maria, 6

08022 Barcelona ESPAÑA

TEL. 935 710 410 FAX 935 710 535

[fundacio.grifols@grifols.com](mailto:fundacio.grifols@grifols.com)

