

# ¿Falta de ética de la asociación médica mundial y de otros organismos internacionales?

Horacio García-Romero,\* María de la Luz Casas- Martínez\*\*

En 1997, Lurie y Wolfe denunciaron en la revista New England Journal of Medicine a un grupo de médicos, auspiciados por la industria farmacéutica, que habían realizado 15 investigaciones en países subdesarrollados, que incluían procedimientos que faltaban a todos los códigos éticos que a partir de los juicios Nuremberg daban sustento moral a la investigación. Se trataba de estudios en los que se investigaban un medicamento nuevo o dosis alternativas de alguno conocido para evitar la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El grave problema ético consistió en que en estos estudios se emplearon como grupos testigos (controles) de la investigación a mujeres embarazadas infectadas con VIH a las que se les administró un placebo.<sup>1,2</sup>

Desde 1994 se sabía que un régimen intenso con zidovudine (AZT) aplicado a la mujer infectada durante los últimos meses de su embarazo y en el parto, puede reducir drásticamente la transmisión vertical del VIH al recién nacido. El reporte original de Connor y colaboradores. señalaba una disminución de 25.5 a 8.3 %.<sup>3</sup> A partir de 1995, añadiendo otras medidas (cesárea antes del trabajo de parto, medición al recién nacido y supresión de la lactancia materna), la transmisión vertical del VIH se redujo 1 a 2 %.<sup>4</sup>

El alto costo de este régimen provocó en algunos laboratorios farmacéuticos el deseo de investigar dosis menores, accesibles a las instituciones de salud y a la población de los países en desarrollo. Se iniciaron entonces los estudios utilizando población enferma, la mitad de la cual recibía las nuevas dosis y la otra, una sustancia inerte. La justificación de llevar a cabo los estudios en esa forma fue dada en diversos foros en los que se protestó por el procedimiento, explicando que en los países en los que se realizaron los estudios, no existían los medios para tratar a este tipo de enfermos y por lo tanto no se hacía daño a nadie con la investigación.<sup>5</sup> Entre otros, Beauchamp y Childress no aceptan que el no hacer daño sea suficiente para considerar ética una acción biomédica como esta. "Cuando existen relaciones particulares (contratos, deberes profesionales...) una persona está obligada a obrar en base a la beneficencia a favor de la otra".<sup>6</sup>

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, principal base ética de la investigación clínica durante los últimos 40 años, señala en diversas versiones lo que se estableció en Edimburgo, Escocia, en octubre de 2000: en toda investigación... "los posibles beneficios de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes".<sup>7</sup> La Declaración añade a continuación "Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados". Esta regla, en la práctica se ha extendido a las investigaciones de tratamientos o medidas preventivas de padecimientos que no ponen en riesgo la salud o la vida de los pacientes, como el catarro común, los dolores articulares leves, las cefaleas tensionales, la ansiedad y depresión ligeras.<sup>8</sup> El empleo de placebos en estos casos, exige del investigador un seguimiento muy estricto de los pacientes para evitar complicaciones inesperadas.

Los principios bioéticos más elementales (la equidad, la justicia, la beneficencia, el no hacer daño, la búsqueda de la universalidad de la norma, el respeto a la dignidad del individuo) son contrarios al empleo de placebos en padecimientos graves que ponen en peligro la salud y la vida de una persona, si existen ya medicamentos que se sabe son útiles para ese padecimiento. Los estudios mencionados realizados en mujeres embarazadas con VIH en las que se emplearon placebos constituyen un atentado a estos principios éticos.

La Asociación Médica Mundial (AMM), que ha elaborado la Declaración de Helsinki, dio sustento a las investigaciones de VIH con placebo. En efecto, en la Asamblea general de la AMM en Washington, en 2002 aceptó una "Nota de clarificación del párrafo 29 de la Declaración de Helsinki" en la que se señala: La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo, y en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebos son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

\*Presidente de la Academia Nacional Mexicana de Bioética.

\*\* Doctora en Bioética de la UNAM.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Horacio García-Romero, Presidente de la Academia Nacional Mexicana de Bioética, Claustro de San Pablo, San Pablo 13. Col. Centro. Teléfono 5687 1295, 5542 0077. Fax 5522 7845.

- Cuando por razones metodológicas, científicas o apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéuticos.<sup>9</sup>
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

La clarificación al artículo de la Declaración deja dudas sobre cuales son las razones metodológicas, científicas o apremiantes. Lo que no queda duda es que esta modificación ya aceptada por la AMM hecha por tierra aquella antigua y venerada Declaración de Ginebra de la misma AMM, que en su párrafo tres vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo, por la salud de mi paciente”.<sup>10</sup>

En los dos últimos años, ahora bajo la cobija protectora de la nueva “ética” de la AMM, se han continuado realizando investigaciones en enfermos con VIH, empleando placebos en el grupo testigo. Los tailandeses, los ugandeses y los habitantes de Costa de Marfil saben de esos experimentos en los que se siguieron usando placebos, a pesar de los reclamos de varios bioeticistas e investigadores.<sup>11-13</sup>

Las dosis bajas de zinovudine y otros antiretrovirales, a la larga no han demostrado ser útiles para evitar la transmisión del virus de la madre al producto.<sup>14,15</sup> La falta de ética de los estudios originales con placebos es independiente de los resultados obtenidos, si bien los resultados negativos hacen más evidentes los daños que con esos estudios se hace a la población involucrada. Se han usado placebos en los grupos comparativos para otras complicaciones del VIH, como el carcinoma de Kaposi en la piel<sup>16</sup> y el herpes genital,<sup>17</sup> cuando podían haberse empleado otros tratamientos de efectividad comprobada.

Coulibaly-Traore y colaboradores realizaron un estudio sociológico a profundidad en 57 mujeres africanas con VIH, todas ellas involucradas durante un embarazo, en investigaciones con medicamentos, placebos o vacunas.<sup>18</sup> Las conclusiones fueron:

- Las mujeres aceptaron participar porque pensaban que así tenían acceso al tratamiento y protegían a sus hijos.
- Por su relativo aislamiento, durante la investigación no pudieron recibir suficiente información.
- Las mujeres no entendieron realmente lo que era un placebo.

Cuando no existe protección y capacitación social, la libertad de elección y el consentimiento informado son relativos. Esto hace más vulnerables a los sujetos de una investigación. Los ofrecimientos que abren esperanzas así sean falsas no se pueden rehusar y deben considerarse como coercitivos.<sup>19</sup>

En una serie de ensayos sobre el uso de placebos, Lavori expresa, como experto en estadística, la opinión aceptada por los investigadores clínicos con experiencia. Señala en primer término que cuando se emplea un placebo, el número de pacientes que se requieren en una investigación clínica puede ser pequeño, lo que facilita el estudio al investigador y reduce los gastos de sus patrocinadores. Cuando se compara un medicamento nuevo con otro de acción ya conocida, la diferencia entre ambos puede no ser muy grande, por lo que es más difícil comprobar que esa diferencia es “estadísticamente significativa”. Por ese motivo en general se requiere un mayor número de paciente en el grupo al que se le administra el nuevo medicamento en estudio y también en el grupo que recibe el medicamento ya conocido.

En caso en que el placebo no produzca daños inaceptables y cuando ya se tiene la experiencia científica de que no produce ese tipo de daños, pudiera justificarse su empleo. Sin embargo no es éticamente aceptable su uso en investigaciones de pacientes con crisis de pánico, tendencias suicidas u otros padecimientos graves, como el SIDA, en donde se pone en riesgo no sólo la salud sino también la vida del paciente.<sup>20</sup>

La vacuna contra el VIH se ha estado investigando, con resultados hasta ahora escasos. Se espera que en 10 años más se logre conseguirla.<sup>21</sup> En los estudios realizados hasta ahora, la gran mayoría en países pobres (Tailandia, Uganda)<sup>22,23</sup> los investigadores no han ofrecido a los individuos que reciben placebo o el producto en estudio, ninguna protección durante el proceso de la investigación, lo que contradice las normas aceptadas universalmente.<sup>24</sup>

El uso de vacunas en experimentación, comparadas con placebos, está justificado mientras no se encuentra la sustancia que inmunice. En estas investigaciones las personas involucradas deben estar protegidas por los promotores del estudio, ya que están siendo utilizadas para obtener información que se espera traerá beneficios a quienes realizan la investigación. Se trata además de sujetos vulnerables que se exponen a posibles daños. En los estudios con vacunas anti VIH no se indica el deber de proteger a quienes requieren tratamiento por una infección de VIH. Esta resistencia a incrementar los gastos de una investigación muestra una actitud en que el factor económico es puesto a un nivel superior de los deberes morales y a los derechos humanos aceptados en el mundo.

En pocos ensayos se expresa tan sutilmente el apoyo a la ética del “doble estándar” (una moral para los países ricos y otra para los pobres) como en el trabajo de Brody: “Philosophical reflections on clinical trials in Developing Countries”<sup>25</sup> en el que propone que en los países industrializados sería injusto dar un placebo a las personas que forman el grupo testigo, así se trate de gente muy pobre elegida para tal efecto, ya que en la realidad práctica, los recursos de ese país permitirían aplicar un tratamiento comprobado a esas personas del grupo comparativo. Esto no puede aplicarse a

quienes viven en un país no desarrollado que no estaría en capacidad de tratar adecuadamente a esos pacientes por lo que el empleo de placebos está justificado.

La excusa del alto costo de los medicamentos para realizar las investigaciones, que esgrimen los portavoces de la industria farmacéutica es irrelevante, si se considera las enormes ganancias que recibe esa industria, la más lucrativa del mundo de acuerdo con el análisis de los expertos (*Revista Fortune*).<sup>26</sup>

La droga antisida AZT fue elaborada casi en su totalidad con fondos públicos estadounidenses. Otros medicamentos como el paclitaxel (taxol), producto anticanceroso fue desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, institución pública que gastó 32 millones de dólares en 15 años de trabajo. En 1991 el gobierno entregó a un laboratorio farmacéutico los derechos sobre este medicamento. El costo de taxol administrado a un paciente durante 18 meses es de 500 dólares. Pero el laboratorio cobra más de diez mil, y gana entre cuatro y cinco millones de dólares diarios con la venta de este medicamento.<sup>27</sup>

En México se consumen, entre otros, dos productos anti VIH-SIDA, la lamivudina, que se vende en cajas de 30 comp. de 150 mg. con un costo de fabricación de \$75.52 y un precio de venta de \$1,390, y la zalcitabina, que cuesta 161 pesos fabricarla, y se vende a \$ 2,088 pesos.<sup>28</sup>

En diversos foros internacionales se ha discutido la ética de los ensayos con placebos. Los intereses de la industria farmacéutica han tenido un peso que se ha hecho patente inclusive en grupos que hasta ahora habían mostrado gran solidez y sensibilidad hacia las poblaciones desprotegidas. En general sigue prevaleciendo la tesis de que los placebos deben emplearse con sumo cuidado, pero los documentos de muchas instituciones, siguiendo el ejemplo de la Asociación Médica Mundial dejan resquicios por los que se cuelan los estudios de pacientes con enfermedades cuya investigación puede resultar oneroso para la industria.

Nos referiremos a las recomendaciones del "Nuffield Council of Bioethics" (Abril 2002), y a las del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (Mayo 2003).

"El Nuffield Council of Bioethics" de Londres es un organismo hasta ahora con mucha fuerza moral que en los últimos años se ha reunido en grupos de trabajo para discutir temas que interesan a los bioeticistas. En abril de 2002 publicó en español la "Etica de la Investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo". El marco ético que propone este informe se basa entre otros en el principio de ser sensibles a las diferencias culturales y el deber de no aprovecharse de la vulnerabilidad de las personas que habitan un país en desarrollo. Es también importante, señala, pedir siempre a cada uno de los candidatos a participar en una investigación un consentimiento genuino. Si procede, continúa el informe, se debe ofrecer a los participantes del grupo testigo un nivel de asistencia universal, o sea el mejor tratamiento disponible

en cualquier parte del mundo para una enfermedad o afección determinada. Cuando ello no sea oportuno<sup>29</sup> el nivel de asistencia que se debe ofrecer como mínimo al grupo testigo es la mejor intervención disponible en ese momento como parte del sistema nacional de salud pública en el país en el que se realiza la investigación.

El grupo del trabajo del Consejo de Nuffield señala que los investigadores se comprometen a garantizar que todos los participantes en el ensayo, que puedan beneficiarse de las intervenciones que resulten eficaces en la investigación, tendrán acceso a ellas, y se verá que este tratamiento eficaz se haga extensivo a una comunidad más amplia. Si esto no se considera posible, los investigadores deberán justificar ante un comité de investigación por qué es pertinente realizar el estudio. El Nuffield Council of Bioethics da recomendaciones éticas impregnadas de buenas intenciones. Sin embargo deja ver las grietas, producto del criterio o de los intereses de varios de sus miembros<sup>30</sup> que defienden las investigaciones baratas en países pobres. Sus buenos deseos se convierten en agua de borrajas: debe darse a los participantes del grupo testigo un nivel de asistencia universal, si procede; cuando no sea oportuno, podrá no dárseles nada. Hay que beneficiar a los individuos que intervienen en el estudio y aun al país donde se realiza la investigación; si esto no se considera posible debemos mostrar nuestra profunda pena ante un comité de investigación. Es una lástima que el "Nuffield Council of Bioethics" haya perdido su tiempo para terminar con indefiniciones tan pobres.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) editó en mayo de 2003 sus "Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos". En sus capítulos introductorios se refiere a los estudios de VIH realizados por patrocinadores externos y señala:<sup>31</sup> "El tema en debate era, la necesidad de obtener soluciones de salud pública tecnológicamente aprobadas y de bajo costo, especialmente para el tratamiento del VIH-SIDA por medio de medicamentos y vacunas que pudieran afrontar los países más pobres" y continúa:

"Para otros esos ensayos eran inherentemente no éticos ya que constituyan o podían constituir una explotación de los países pobres por parte de los más ricos... Los países ricos o la industria farmacéutica poseen la capacidad de proporcionar tratamientos efectivos para propósitos de comparación. Algunos países de bajos recursos ya habían hecho accesibles, mediante sus propios recursos, algunos tratamientos de efectividad comprobada para pacientes con VIH y SIDA."<sup>32</sup>

En la pauta once, que trata sobre la elección de testigos en ensayos clínicos, se señala:<sup>33</sup>

Por regla general, los sujetos de investigación en el grupo control de un ensayo de diagnóstico, terapia o prevención, debieran recibir una intervención de efectivi-

dad comprobada. En algunas circunstancias puede ser éticamente aceptable usar un control alternativo, tal como placebo ó ausencia de tratamiento.

El placebo puede usarse:

- Cuando no existe una intervención de efectividad comprobada
- Cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de sus síntomas.
- Cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente contables y el uso de placebos no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos.

Hasta aquí la Pauta once. Pareciera que la CIOMS desaprueba el uso de placebos como método comparativo en caso de VIH. Sin embargo en el capítulo denominado Comentarios sobre la Pauta once, se hace un detallado análisis de las dos posiciones: la que favorece el empleo de los placebos en los estudios de VIH, y la que no los acepta. En la primera afirma que quienes apoyan esta posición lo hacen porque el país donde se realiza la investigación "no dispone de una intervención de efectividad comprobada y es improbable que la obtenga en el futuro" y porque el empleo de esta intervención de efectividad comprobada 'no produciría resultados científicamente contables, relevantes para las necesidades de salud de la población estudiada.

La responsabilidad de utilizar uno u otro enfoque se lo da la CIOMS a los Comités de ética de cada país o de la región donde se realiza el estudio los que... "Deberán estar seguros de que (es) improbable que una intervención de efectividad comprobada estará disponible y se pueda implementar en ese país. Sin embargo, esto puede ser difícil de determinar, pues, obviamente, con suficiente persistencia e ingenio... (!) ... pueden encontrarse formas de acceso a productos médicos previamente inaccesibles, evitando el problema ético del uso de control por placebos."

El documento no termina por comprometerse y censurar severamente los estudios realizados en enfermos de VIH con placebos. Esto refleja claramente la composición de los participantes en la revisión y actualización de las Pautas éticas, de los que 44 pertenecen a países ricos y nueve a países en desarrollo, lo que se manifiesta en la ambivalencia del documento final.

Estos conflictos pueden echar por tierra el esfuerzo de 33 años de estudios bioéticos, como lo señala Tealdi.<sup>34</sup> La postura del doble estándar en la investigación clínica, con todos los beneficios para los pacientes en estudio en los países industrializados, y con riesgos serios para los que pertenecen a países pobres o en desarrollo, no es posible que prevalezca.

La injusticia y falta de ética es tan evidente que, a la corta o a la larga tendrá que manifestarse en todos los foros de gente pensante sin conflicto de intereses.

## Referencias

1. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;337:853-856.
2. Macklin R. Investigación colaborativa internacional: acontecimientos recientes. En: Pellegrini FA, Macklin R, editores. Programa regional de bioética. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud;1999, pp. 47-61.
3. Connor EM, Sperling RS, Geller R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type I with zidovudine treatment. *New Engl J Med*. 1994;331:1173-1180.
4. Buchholz B, Gruber T, Marcus U, y cols. German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy: update May 2003. *Eur J Med Res* 2004;9:287-303.
5. Levine RJ. The best proven therapeutic method standard in technical trials in technologically developing countries. IRB: a Review of Human Subjects Research. 1998;20:6.
6. Beauchamp T, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5a ed. Oxford, UK: Oxford University Press;2001.
7. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 1964, 2000. Edimburgo, Escocia. Reproducida en Bol Acad Nac Mex Bioética (ANMB) 2004;4:37-40.
8. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatry* 2000;47:707-716.
9. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 1964-2000. Edimburgo, Escocia. Clarificación del párrafo 29. 2002. Washington, D.C., USA: Reproducida en el Bol Acad Mac Mex Bioética (ANMB) 2004;4:39-40.
10. Asociación Médica Mundial. Declaración de Ginebra. 1948, enmendada por la 22a Asamblea. Sydney, Australia. 1968.
11. Jackson J B, Musoke P, Fleming T, y cols. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18 month follow-up of the HIVNET 0/2 randomised trial. *Lancet* 2003;362:859-856.
12. Shafter N, Chvachowong R, Mock PA, y cols. Short course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:773-780.
13. Leroy V, Karon JM, Alioum A, y cols. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regime in West Africa. *AIDS* 2003;17:1493-501.
14. Leroy V, Karon JM, Alioum A, y cols. Op. cit. pp. 1493-501.
15. Bardeguez AD, Shapiro DE, Mofenson LM, y cols. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J AIDS* 2003;32:170-181.
16. Cochrane Database of Systemic Reviews (3), CD 003256. 2003.
17. De Jesús E, Wald A, Warren T, y cols. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003;188:1009-16.
18. Colibaly-Traore D, Mseleni P, Vidal L, y cols. The Ditrame Clinical Trial aimed at reducing the mother-child transmission of HIV in Abidjan. Participants understanding of the trial principles. *Presse-Médicale* 2003;32:343-350.
19. Tafesse E, Murphy T. Letter. *N Engl J Med* 1998;338:838.
20. Lavori PW. Placebo control group in randomized treatment trials: a statistician's perspective. *Biol Psychiatry* 2000;47:717-23.
21. Garber DA, Silvestri G, Feinberg MB. Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. *Lancet Infect Dis* 2004;4:397-413.
22. Pitisetthithum P, Nitayaphan S, y cols. Safety and immunogenicity of combinations of recombinant subtype E and B human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein 120 vaccines in healthy Thai adults. *J Infect Diseases* 2003;188:219-227.
23. Cao H, Kaleebu P, Horn D, y cols. Immunogenicity of a recombinant human immunodeficiency virus (HIV) canary-pox vaccine in HIV-seronegative Ugandan results of the HIV Network for Prevention Trials 007 Vaccine Study. *J Infect Dis* 2003;187:887-895.
24. Organización Mundial de la Salud. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Science;1993.
25. Brody BA. Philosophical reflections on clinical trials in developing countries. En: Rhode E, y cols, editores. Medical and social justice. Oxford, UK: Oxford University Press;2002, pp. 197-205.
26. Ruiz-Manero C. El negocio de la salud. La Jornada 2004;322(22):12.
27. Greider K. The bit fix: how the pharmaceutical industry rips off American consumers. Public Affairs Books;2003.
28. Datos informados por Farmacias Similares. Desplegado. La Jornada, 13 de julio. 2004.
29. Nuffield Council on Bioethics: Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. Nuffield, Council on Bioethics;2002. pp. 1-17.
30. Macklin R. Ref. (2). Op. cit. pp. 56-8.
31. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud: Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Antecedentes. Ginebra, Suiza: 2002. Chile: LOMS;Mayo 2003. pp. 11-15.
32. CIOMS. Op. cit. pp. 21-22.
33. CIOMS. Op. cit. Pauta II y Comentarios. Pp. 59-661.
34. Tealdi JC. Ética de la investigación: el principio y el fin de la bioética. Summa Bioética. Num. Esp. Año 1. Septiembre 2003. pp. 69-74.